

*DIE CHOLESTERINBESTIMMUNG IM URIN -
EIN NEUER SCREENINGTEST
ZUR VERBESSERUNG DER FRÜHDIAGNOSTIK
VON TUMOREN DER NIERE UND BLASE*

Maria Margarete OSTERHOLZER

1981

Dissertations- und Fotodruck ANNELIESE SCHUBERT
Corneliusstraße 21 · 8000 München 5 · Telefon 26 81 77

Aus der 2. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner)

Die Cholesterinbestimmung im Urin - Ein neuer Screening-
test zur Verbesserung der Frühdiagnostik von Tumoren der
Niere und Blase

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Maria Margarete Osterholzer
aus
Massing/Rott
München 1981

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität
München

Berichterstatter: Prof.Dr.H.-J. KARL
Mitberichterstatter: Prof.Dr.G. PAUMGARTNER
Dekan: Prof.Dr.W. SPANN
Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1981



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis:	Seite
1.0. Einleitung	1
2.0. Literaturübersicht	2
3.0. Material und Methode	7
1. Probengewinnung	7
2. Analysengang	7
2.1. Reagentien	7
2. Gase	8
3. Geräte	8
4. Extraktion und Hydrolyse	9
5. Kontrollserum	9
3. Gaschromatographie	10
1. Standardlösung	10
2. Bedingungen	10
3. Gaschromatogramm	10
4. Auswertung	12
4. Methodendiskussion	13
1. Qualitätskontrolle	13
2. Richtigkeitskontrolle	13
3. Spezifität	14
5. Material	14
4.0. Ergebnisse	15
1. Urincholesterin-Bestimmung im 24-h-Urin (TC)	15
1. Screening an Patienten aller Alters- stufen (n = 818)	15
2. Screening an Patienten über 40 Jahre (n = 595)	20

	Seite
2. TC im Morgenurin	29
1. Korrelation zwischen Mikrohämaturie und Cholesterinurie am internistischen und nephro- urol. Krankengut	29
2. Häufigkeit von Mikrohämaturie und Cholesterinurie beim	
Nieren-Ca (parallel)	31
Blasen-Ca	31
Prostata-Ca	32
3. TC-Messung bei Patienten mit Mikro- hämaturie (sequentiell)	32
1. Diagnoseschlüssel (n = 272)	32
2. diagn. Validitätsparameter	34
3. Trenngrenzenbestimmung nach der Likelihood-ratio-Methode	35
5.0. Diskussion	44
1. Strategie der Krebsbekämpfung	44
2. Krebsfrüherkennung (KFE)	45
1. Definition	45
2. Zeitlicher Verlauf einer Krebserkrankung	46
3. Früherkennung als Problem der "Erkenn- baren präkl.Phase"	47
4. Filteruntersuchung und "optimales Scree- ningintervall"	47
5. Effektivität der KFE	48
3. Forderungen an einen Screeningtest hin- sichtlich	49
1. diagn. Validität (Spezifität, Empfind- lichkeit, präd. Wert)	49
2. analytische Reliabilität (Präzision, Richtigkeit)	51
3. Akzeptanz	52
4. Kosten	53

	Seite
4. Voraussetzungen für ein erfolgreiches Screening	55
1. Wahl einer "geeigneten KE"	55
2. Erhöhung der Prävalenz durch Definition von Risikogruppen	56
3. Präselektion durch Testkombinationen (parallel, sequentiell)	57
5. Epidemiologie der gesuchten Karzinome (Prävalenz)	57
1. Nieren-Ca	57
2. Blasen-Ca	64
3. Prostata-Ca	69
6. Kritische Wertung der TC-Bestimmung	71
1. Bei Präselektion durch das Alter	71
2. Bei Präselektion durch Alter und Mikrohämaturie-Nachweis	79
3. Anwendungsmodell in der KFE	82
4. Kosten	
7. Stand der Früherkennung beim	87
1. Nierenkarzinom	87
1. Mikrohämaturie	87
2. Urinzytologie	90
3. Urogramm	91

	Seite
2. Blasenkarzinom	93
1. Tryptophan-Metabolite	93
2. Polyamine	93
3. Enzyme im Urin	94
4. CEA im Serum und Urin	95
5. Lymphocytenfunktionstests	96
3. Prostatakarzinom	97
1. Digitale Palpation	97
2. Saure Phosphatase im Serum und Knochenmark	99
5.8. Vergleich mit etablierten KFE-Tests	
1. Haemocult ^R	100
2. Mikrohämaturie-Nachweis	102
3. Digitale Palpation	102
6.0. Tabellen und Abbildungen	104
7.0. Zusammenfassung	106
8.0. Literaturhinweise	110

1.0. Einleitung

Schon früher (2.0.) wurde eine Erhöhung der Gesamtfraction des Cholesterins im Urin (total cholesterol) bei Malignomen des Urogenitaltraktes beschrieben. Die diagnostische Sensitivität der gaschromatischen Urincholesterinbestimmung liegt für die Frühformen ($T_1N_0M_0 - T_2N_0M_0$) bei 52 % für das Prostatakarzinom, 56 % für das Nierenkarzinom und 64 % für das Blasenkarzinom (52). In fortgeschritteneren klinischen Stadien erfolgt ein weiterer Anstieg auf bis zu 91 % beim Blasenkarzinom.

Wegen der annehmbaren Empfindlichkeit der TC-Messung bei den Frühformen dieser Karzinome wurde vorgeschlagen, diese in der Früherkennung von Tumoren der Niere, Blase und Prostata einzusetzen.

Im folgenden soll untersucht werden, welche Tendenzen sich gegenwärtig in der Krebsfrüherkennung abzeichnen, welche Anforderungen an einen guten Screeningtest gestellt werden und welche Voraussetzungen hinsichtlich Epidemiologie und Prävalenz der gesuchten Tumoren erfüllt werden müssen.

Die Urincholesterin-Bestimmung soll an zwei verschiedenen Populationen überprüft werden, von denen eine durch das Lebensalter, die andere zusätzlich durch den positiven Nachweis einer Mikrohämaturie vorselektiert wird.

Die Ergebnisse sollen mit den, in der gegenwärtigen offiziellen Krebsvorsorge etablierten Früherkennungsmaßnahmen bei Malignomen der ableitenden Harnwege (Mikrohämaturie-Test), der Prostata (digitale Palpation) und Tumoren des Colon und Rektum (Haemoccult^R) hinsichtlich ihres prädiktiven Wertes verglichen werden, um eine Aussage über eine mögliche Verbesserung der Frühdiagnostik der gesuchten Tumoren treffen zu können.

2.0. Literaturübersicht

- 1938 gaben Bloch und Sobotka (10) erste Hinweise auf erhöhte Cholesterinwerte im Urin von Malignompatienten, wobei sie vermuteten, daß beim Zerfall von Tumorgewebe Cholesterin freigesetzt und ausgeschieden würde. Mit Hilfe einer aufwendigen, polarimetrischen Meßmethode fanden sie bei 19 von 92 unausgewählten Karzinomen bis zu zehnfach erhöhte Exkretionswerte im Vergleich zu Kontrollkollektiven.

- 1943 untersuchte Bruger calorimetrisch 32 Tumorpatienten und fand in 8 Fällen von Mamma-, Rektum- und Magenkarzinom Cholesterinwerte, die signifikant gegenüber dem, an einem gesunden Vergleichskollektiv erhobenen Mittelwert von 1.69 ± 0.85 mg pro 24 h erhöht waren. Bei 28, an verschiedenen Krankheiten leidenden Patienten lag der gefundene Mittelwert mit 2.01 mg pro 24 h nicht wesentlich über dem des Normalkollektivs. Es zeigte sich des weiteren keine Korrelation zwischen Urin- und Serumcholesterinspiegel (20).

- 1949 bestimmten Burchell und MacLagan (24) nach Fällung des Cholesterin mit Aluminiumwolframat mit Hilfe einer neuen photometrischen Meßmethode im 12-h-Sammelurin von 129 Patienten, 73 davon waren Malignomträger, getrennt nach Sediment und Überstand. Im Sediment ergab sich für die ermittelten Cholesterinwerte signifikante Geschlechtsunterschiede (Männer: 0.05 mg / 12 h; Frauen: 0.42 mg / 12 h), die mit dem höheren Anteil zellulärer Urinbestandteile bei der Frau erklärt wurden.
Im Überstand fand sich ein vom Geschlecht unabhängiger Mittelwert von 0.5 mg pro 12 h. Bei 5 von 51 Patienten mit den verschiedensten malignen Erkrankungen (9.8 %) zeigte sich eine geringfügig erhöhte Urincholesterinkonzentration.

- 1968 stellten Frick und Spiteller (41) eine verfeinerte, massenspektrographische Meßmethode vor. Sie ermittelten an Gesunden eine tägliche Exkretion von freiem, unverestertem Cholesterin zwischen 0.5 - 0.9 mg pro 24 h. 7 Patienten mit einer adenomatösen Prostatahypertrophie zeigten im Normbereich befindliche Werte. Hingegen wurden bei 90 % der Patienten mit Blasenkarzinom (n = 8), Blasenpapillomen (n = 3) und Nierenkarzinomen (n = 3) zum Teil stark erhöhte Urincholesterinwerte gefunden.

- 1971 versuchten die gleichen Autoren (41) eine pathophysiologische Erklärung für dieses Phänomen zu finden. Sie postulierten eine lose Bindung des freien, unveresterten Cholesterin an den vom urothelialen Epithel abgesonderten Mucus, und dessen Exkretion bei Läsionen des Urothels durch malignes Zellwachstum, bei starker körperlicher Belastung wie z.B. Operationen oder entzündlichen Veränderungen im Harntrakt.
Mit Untersuchungen am Leichenharn belegten sie, daß eine verlängerte Verweildauer des Urins in der Blase zu erhöhten Cholesterinwerten führt. Daher beurteilten sie den diagnostischen Wert der Urincholesterin-Bestimmung als von untergeordneter Bedeutung.

- 1969 entwickelten Vela und Acevedo (2) eine neue, spezifischere Bestimmungsmethode, bei der die mit Chloroform extrahierte und mit einem internen Standard (5-alpha-Cholestan) versehene Urinprobe nach erfolgter Acetylierung mit Hilfe eines Säulen-Gaschromatographen gemessen wurde. Eine hydrolytische Abspaltung des veresterten Cholesterin fand nicht statt. So wurde nur freies, unverestertes Cholesterin gemessen, dieses allerdings erstmals an größeren Fallzahlen.
Für das Normalkollektiv (n = 63) ergab sich ein Bereich der doppelten Standardabweichung von 0.2 - 1.5 mg pro 24 h, wobei keinerlei spezifische Alters- oder Geschlechts-

unterschiede erkennbar waren. Bei der gesunden Frau war ein leichter Anstieg der Urincholesterin-Exkretion in der Lutealphase des Zyklus zu verzeichnen, beim Mann zeigten tägliche Verlaufsmessungen annähernd gleichbleibende Werte. Anhand von Ultrafiltrationsversuchen am Sammelurin einer, an einem Zervixkarzinom erkrankten Patientin, schlossen die Autoren aus dem fehlenden Nachweis von Cholesterin im Ultrafiltrat auf eine Proteinbindung der freien, unveresterten Urincholesterin.

1973 folgten Untersuchungen über die "non esterified cholesterol (NEC)-Exkretion" bei Hoden- und Prostata-malignomen (1). Bei 19 Patienten mit der histologischen Diagnose "Seminom" in verschiedenen Stadien befand sich die Cholesterinexkretion im Normbereich, bei 8 Patienten mit Chorionepitheliom und Teratomen waren alle Meßwerte pathologisch.

Bei 32 Prostatakarzinomen fand sich in 29 Fällen eine mit fortschreitendem Stadium korrelierende Hyperexkretion. Auch bei 28 Prostata-Adenomträgern wiesen 26 % eine Erhöhung des Urincholesterin auf. Einen ähnlichen Befund mit 24 % Hyperexkretion zeigte eine vergleichbare Kontrollgruppe von 138 männlichen Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. Vela und Acevedo erklärten diesen Befund mit Hinweis auf ein latentes Prostatakarzinom bei einem Viertel der Männer über 50 Jahren.

Bei 65 unterschiedlichen, nicht steroidabhängigen Tumoren fanden sich nur 21 % erhöhter Urincholesterinwerte.

- 1977 stellte Stadler (104) eine empfindliche und spezifische Modifizierung der gaschromatischen Nachweismethode vor. Erstmals gelang es jetzt, beide Fraktionen des Cholesterin- das freie unveresterte (NEC) sowie das gesamte (TC) - vergleichend zu betrachten. Da sich die vorliegende Dissertation methodisch auf dieses Verfahren stützt, soll im folgenden kurz auf die bis dato gewonnenen Erkenntnisse eingegangen werden (83, 109).

- Referenzbereich: 137 gesunde Normalpersonen im
Alter von 14 - 77 Jahren

Männer (n = 67), 2s-Bereich
NEC (0.26 - 2.21 mg/24 h)
TC (0.30 - 2.89 mg/24 h)
NEC : TC = 82 %

Frauen (n = 70), 2s-Bereich
NEC (0.28 - 2.30 mg/24 h)
TC (0.30 - 3.16 mg/24 h)
NEC : TC = 81 %

- keine Korrelation: Alter, Geschlecht
Diuresegröße, Serumcholesterin
- circadiane Rhythmik: Mittelwert tags höher als nachts
- Spezifitätsuntersuchungen an 322 Patienten
 - Patienten mit verschiedenen internistischen Erkrankungen, ohne Nierenkrankheiten oder Hinweis auf ein Malignom (n = 189)
Ergebnis: kein erhöhtes NEC und TC über 2s-Bereich
 - Patienten mit Harnwegsinfektionen (n = 27)
Ergebnis: kein erhöhtes NEC und TC
 - Nierenerkrankungen (n = 106)

glomerul. (n = 10)	erhöhtes C : 40 % (n = 4)
tubulär (n = 21)	9.5 % (n = 2)
vaskulär (n = 9)	45 % (n = 4)
chron.NI (n = 16)	38 % (n = 6)
Nephr.Syn (n = 28)	71 % (n = 20)
Mißbildg. (n = 6)	50 % (n = 3)
Lithiasis (n = 16)	25 % (n = 4)
- Empfindlichkeitsuntersuchungen an 130 Malignompatienten
(82)

- Nierenkarzinom (n = 21)

histol.: Adeno-Ca bzw. hellzellige NC (Hypernephrome verschiedener Differenzierungsgrade)

Stadium I - III (n = 17)

NEC : 0.28 - 24.0 mg/24 h Median: 2.57 mg

TC : 0.40 - 120.0 mg/24 h Median: 4.76 mg

Stadium IV (n = 4)

NEC : 0.74 - 23.8 mg/24 h Median: 3.12 mg

TC : 0.74 - 39.4 mg/24 h Median: 7.43 mg

Stadien I - IV

NEC : 47.6 % erhöht

TC : 61.9 % erhöht

- Blasenkarzinom (n = 45)

Stadieneinteilung nach Jewett-Marshall-Whitmore

Stadium O (n = 10) Sensitivität des TC: 68.0 %

Stadium A (n = 13)

Stadium B (n = 10) " TC: 63.6 %

Stadium C (n = 5) " TC: 91.6 %

Stadium D (n = 7)

- Prostatakarzinom (n = 64)

Stadium A-B (n = 24) " TC: 52 %

Stadium C-D (n = 40) " TC: 63 %

3.0. Material und Methode

3.1. Sammelbedingungen für das Probematerial

-24-Stundenurin -

Nach Abschluß der Sammelperiode wird 1 x 10 ml von der bekannten, ohne Zusatz eines Konservierungsmittels an einem kühlen Ort aufbewahrten Gesamturinmenge entnommen, und bei - 18° C tiefgefroren. Vor Beginn des Analysenganges werden nach dem Auftauen alle Proben mit einem Bili-Lab-Teststäbchen auf pH, Eiweiß, Glucose, Ketonkörper, Bilirubin und Blut untersucht. Proben mit Makrohämaturie werden verworfen.

- Morgenurin -

Mit der frischgelassenen Portion Morgenurin wird wie oben verfahren, nur erfolgt hier zusätzlich der quantitative Nachweis einer Mikrohämaturie mit Hilfe des Sangur-Tests^R.

3.2. Analysengang

Die hier angegebene Methode orientiert sich im wesentlichen an der von A. Pickel, J. Wallner und A. Stadler beschriebenen gaschromatographischen Bestimmung (104).

3.2.1. Reagentien

- Acetacetylesther p.a.
- Äthanol p.a.
- Isoctan p.a.
- 0.1 n NaOH
- 3.0 n KOH
- 0.9 % NaCl
- H₂O deionisiert (Zentralversorgung)
- Androsten - (4) -dion - (3.17) Firma Merck, Darmstadt
- Cholesterin: Cholesten-(5)-ol-(3 β) Firma Merck Darmstadt
- Precilip, Kontrollserum für Substrate, Lipide, Elektro-

phorese (Nr. 455 A)

(Gesamtcholesterin, mit enzymatischem Farbtest bestimmt:

137 (118 - 156) mg/100 ml) Firma Boehringer. Mannheim

- 1 % XE 60 auf Gas-Chrom Q, 80/100 mesh : Appl. Science Laboratories Inc.

- Hexamethyl-disilazen, Firma Serva, Heidelberg

- Bili-Lab-Stix: Teststäbchen zur Prüfung auf pH, Eiweiß, Glucose, Ketonkörper, Bilirubin und Blut im Harn, Firma Merck, Darmstadt

- Gaschromatographischer Standard:

10 mg Cholesterin + 10 mg Androstendion / 100 ml Isooctan

3.2.2. Gase

- N₂: getrocknet und nachgereinigt (Zentralversorgung des Klinikum Großhadern, Firma Linde)

- H₂: nachgereinigt, Firma Linde

- Druckluft (Zentralversorgung)

3.2.3. Geräte

- Spritzgläser, zentrifugenfest

Volumen: 12 ml; Länge: 100 mm; Innendurchmesser 15 mm

- Kunststoffstopfen

- Glaspipetten: 1 ml - 10 ml

- Eppendorfpipette: 100 ml

- Glenco-Mikrospritze: 10 µl

- Absaugkapillare

- Wasserbad: 37° C

- Wärmeschrank: 60° C

- Laborzentrifuge (3000 Upm max.)

- Rotator: Roto-Shake, Braun, Melsungen

- Whirl-Mix, "Press to mix", Firma Glenco

- Gaschromatograph: Perkin Elmer 900

mit Flammenionisationsdetektor

- Glassäulen, silanisiert; Firma Perkin Elmer

Länge 180 cm; Innendurchmesser: 2.0 mm;
- Schreiber: Firma Perkin Elmer Recorder 56

3.2.4. Extraktion und Hydrolyse

2 ml Urin werden im Spritzglas mit 6 ml Acetäthylacetat versetzt und 30 min bei 50 rpm im Rotator extrahiert. Nach 10 minütiger Zentrifugation bei 3000 Upm und Absaugen der spezifisch schwereren Urinphase mit Hilfe einer Spritzkapillare wird die Probe im Wasserbad bei 37° C unter strömendem Stickstoff verdampft. Zur Hydrolyse des Gesamtcholesterins wird der im Spritzglas verbliebene Rückstand in 0.1 ml 3.0 n KOH + 9 ml Äthanol gelöst und 90 min lang bei 60° C im Wärmeschrank inkubiert. Im Anschluß daran werden 1 ml 0.3 n HCL und 6 ml Acetäthylacetat zugegeben und erneut auf dem Rotator bei 50 rpm 10 min lang extrahiert. Nach einer neuerlichen Zentrifugation bei 3000 Upm für 5 min und Absaugen der unteren Phase erfolgt ein zweimaliges Auswaschen mit je 2 ml H₂O. Danach wird ein interner Standard von 0.1 ml Androstendionlösung (10 mg Androstendion/100 ml Isooctan). Anschließend wird die Probe im Wasserbad bei 37° C unter strömenden N₂ abgedampft und der Rückstand in 0.1 ml Isooctan mit Hilfe eines Whirl-Mix gelöst. Zur gaschromatischen Bestimmung werden 2 - 3/ mit der Glenco-Mikrospritze entnommen und in den Apparat eingespritzt.

3.2.5. Kontrollserum

Parallel zu je 11 Urinproben erfolgt eine Bestimmung im Precilp-Kontrollserum zur analytischen Qualitätssicherung. Dazu werden 0.005 ml eines Referenzserums mit 2 ml 0.9 % NaCl verdünnt und im gleichen Analysengang bestimmt.

3.3. Gaschromatographie

3.3.1. Standardlösung

Die Standardlösung ist ein Gemisch zu gleichen Teilen aus der Stammlösung A und C. In A sind 20 mg Androstendion / 100 ml Isooctan gelöst, in C 20 mg Cholesterin / 100 ml Isooctan. Somit enthält die Standardlösung (10 mg Androstendion + 10 mg Cholesterin / 100 ml Isooctan) die gleiche Menge an Androstendion wie der im Probenvolumen eingesetzte interne Standard (10 mg Androstendion / 100 ml Isooctan) im Einspritzvolumen.

3.3.2. Gaschromatographiebedingungen

Die Gaschromatographie wird isotherm bei 230° C auf einer silanisierten Glassäule von 180 cm Länge und 2.0 mm Innendurchmesser durchgeführt. Gemäß einem Empfindlichkeitsdiagramm des FID in der Bedienungsanleitung werden die Flußraten für die verwendeten Gase eingestellt.

Trägergas N ₂	35 ml/min
Brenngas H ₂	30 ml/min
Luft	400 ml/min

Vor Injektion einer Probenserie werden mehrfach 2-3 der Standardlösung eingespritzt, bis eine konstante peak-height-ratio erreicht ist. Nach der Hälfte und nach Abschluß der Probenserie werden zur Kontrolle nochmals Standard einspritzungen vorgenommen.

3.3.3. Gaschromatogramm

In Abbildung (1) sind typische Standard- und Probenchromatogramme dargestellt. Bei c und d wurde die Standardlösung eingespritzt. Der nach 2 min auftretende Cholesterinpeak

Gaschromatogramme der Cholesterinbestimmung im Urin
Standard : a u. b Proben: c u. d A=Androstendion C=Cholesterin

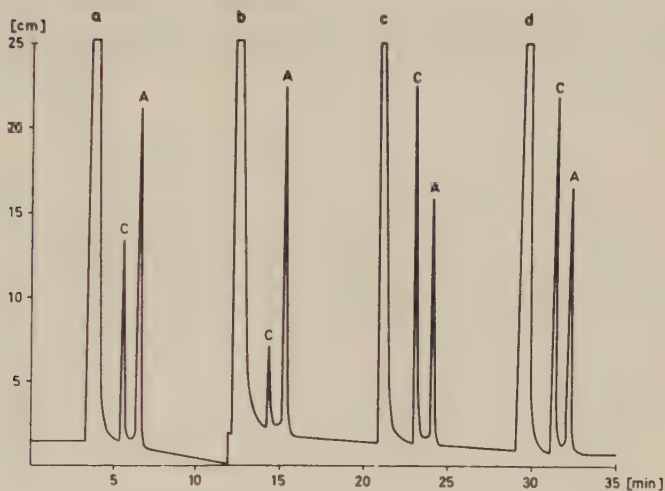


Abb. 1: Proben- (a und b) und Standardgaschromatogramme
(c und d) zur Cholesterinbestimmung im Urin

A = Androstendion

C = Cholesterin

entspricht wie der nach 3 min erscheinende Androstendion-peak einer absoluten Menge von jeweils 100 ng.

In a und b sind die Gaschromatogramme von zwei Urinproben abgebildet. Auch hier beträgt die als interner Standard injizierte Androstendionmenge 100 ng. Die gegenüber den Referenzkurven verminderte Peakgrößen kommen durch einen unterschiedlichen Abschwächungsgrad des Gaschromatographen zustande.

3.3.4. Auswertung

Die Auswertung erfolgt durch Ausmessen der Peakhöhen von Cholesterin und Androstendion beim Standard- und dem unbekannten Probenchromatogramm. Die Berechnung erfolgt auf Grund des Peak-Höhen-Verhältnisses nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Volumen Urin (ml)}}{\text{Volumen Probe (ml)}} \times r_{\text{Standard}} \times r_{\text{Probe}} \times A \text{ (mg)} =$$

Cholesterin_{Probe} (mg) pro Sammelperiode

Vol_{Urin} = Volumen des Gesamturin in ml

$\text{Vol}_{\text{Probe}}$ = Volumen der Urinprobe (= 2 ml)

$r_{\text{Standard}} = \frac{\text{Höhe des Androstendion-Peak in mm}}{\text{Höhe des Cholesterin-Peak in mm}}$

$r_{\text{Probe}} = \frac{\text{Höhe des Cholesterin-Peak in mm}}{\text{Höhe des Androstendion-Peak in mm}}$

A = Menge des eingesetzten Androstendions in mg

3.4.0. Methodendiskussion

3.4.1. Qualitätskontrolle

Zur Kontrolle der Reproduzierbarkeit wurden in jedem Versuchsansatz Kontrollseren mitbestimmt und Standardeinspritzungen vorgenommen.

3.4.1.1. Intra-assayvarianz

Der Intraassayvariationskoeffizient betrug im Kontrollserum für das Gesamtcholesterin 5.9 %.

3.4.1.2. Inter-assayvarianz

Der Interassayvariations-Koeffizient als Maß für die Schwankungen der Methode über längere Zeit betrug für das Gesamtcholesterin 10.9 %.

3.4.1.3. Standardvarianz

Aus den Standardeinspritzungen einer Serie berechnet sich der Variationskoeffizient. Dieser betrug je nach Kondition der Säule (Alter der Säulenfüllung, Silylierung des Einspritzblocks und der Säulen, Laufzeit des Gaschromatograph-Gerätes) bis zu 3.5 %.

3.4.2. Richtigkeitskontrolle

In der Testvorschrift für das Prezilp-Kontrollserum war für enzymatisch-photometrisch bestimmtes Gesamtcholesterin ein Mittelwert von 137 ± 19 mg / 100 ml angegeben. Die mit der gaschromatographischen Methode ermittelten Werte für Gesamtcholesterin lagen in einem 2s-Bereich von 104 - 162 mg / 100 ml bei einem Mittelwert von 133 mg / 100 ml.

3.4.3. Spezifität

Die Spezifität der gaschromatographischen Methode wurde durch vergleichende massenspektrographische Untersuchungen bei ausgewählten Urinproben und durch eine Referenzmethode (104) abgesichert.

Insgesamt erlaubt die vorgestellte gaschromatographische Methode eine einfache Bestimmung des Gesamtcholesterins aus kleinen Urinvolumina, da bei der Extraktion mit Acetäthylester störende Begleitsubstanzen in der Urinphase verbleiben. Als interner Standard wurde Androstendion gewählt, weil sich bei den vorgegebenen Bedingungen eine günstige Retentionszeit zum Cholesterin ergibt.

3.4.4. Material

- TC-Messung im Sammelurin -

Während eines Zeitraumes von drei Jahren (1977 - 1980) wurden an stationären Patienten der II. Med. Klinik Großhadern insgesamt 1089 gaschromatische Bestimmungen des Gesamtcholesterins im Urin (TC) durchgeführt. Entsprechend den Schwerpunkten der Klinik, fand eine gewisse Präselektion gastro-intestinaler und endokrinologischer Erkrankungen statt. Das Kollektiv der prospektiven Studie umfaßte 390 Männer und 428 Frauen im Alter von 19 - 85 Jahren, die folgende Eingangskriterien erfüllen mußten:

a. kein bekanntes Malignom zum Zeitpunkt der TC-Messung

b. kein makroskopisch sichtbarer Blutnachweis im Urin

Für jeden Patienten wurde ein Erfassungsbogen angelegt, auf dem die Höhe der TC-Exkretion, Mikrohämaturie, Proteinurie, bekannte Vorerkrankungen der Niere, Blase und Prostata, sowie der rektale Palpationsbefund zu Beginn der stationären Aufnahme aufgezeichnet wurde.

- TC-Messung im Morgenurin -

Dieses Kollektiv setzte sich zusammen aus 139 Männern und 133 Frauen über 40 Jahre, bei denen im Zentrallabor bei Routineuntersuchungen des Urins anlässlich ihrer stationären Aufnahme in das Klinikum Großhadern eine Erythrocyturie im Sediment (mod. Addis-Count) festgestellt worden war (Jan. - Mai 1979). Von diesen Patienten wurden Proben eines frischgelassenen Morgenurins angefordert und vor dem Analysengang mit Hilfe des E-curtests^R auf das nochmalige Vorhandensein einer Mikrohämaturie überprüft. Zur Aufnahme in die prospektive Studie genügte ein einmalig positiver Mikrohämaturie-Nachweis.

Anschließend wurde in einer Doppelbestimmung mit einem internen Standard zur Erhöhung der analytischen Präzision, gaschromatographisch die Höhe der TC-Exkretion gemessen. Von allen Patienten wurde anhand der Arztbriefe die Ergebnisse durchgeführter diagn. Untersuchungen sowie die Abschlußdiagnosen übernommen.

4.0. Ergebnisse

4.1.0. Total Cholesterol (TC)-Exkretion im 24-h-Urin

4.1.1. Screening an Patienten aller Altersstufen

An n = 818 Patienten (390 Männer und 428 Frauen) zwischen 19 und 85 Jahren wurde die gaschromatische Bestimmung der TC-Exkretion im Urin durchgeführt.

Die früher (2.0.) an gesunden Normalpersonen gefundenen oberen Trenngrenzen der doppelten Standardabweichung der log Normalverteilung der TC-Exkretion betrug für Männer 2.89 mg und für Frauen 3.16 mg. Sie wurde für Screeningzwecke (44) auf 3.0 mg festgelegt. Die Trenngrenze des 3s-Bereiches lag bei 5.0 mg.

Abb. 2 zeigt die Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektivs. Der Medianwert lag für Männer bei 51

und für Frauen bei 54 Jahren. Insgesamt lag die TC-Konzentration in 9.4 % der Fälle (n = 77) über 3.0 mg. Es ergab sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied (9.2 % der Männer und 9.6 % der Frauen) ($p \leq 0.05$).

Die Prävalenz bei Aufnahme in die prospektive Studie bereits bekannter Erkrankungen betrug im Bereich der Niere 5.5 %, der Blase 1.3 %.

Ihr Anteil an den erhöhten TC-Werten betrug hingegen 68.8 % und 5.6 %.

55 % (n = 11) der Nephropathien und 29 % der Erkrankungen der ableitenden Harnwege zeigten eine erhöhte TC-Konzentration.

Bei den Patienten unter 40 Jahren (n = 223) fanden sich bei 2.6 % (n = 3) von 114 Männern erhöhte TC-Werte, wobei in einem Falle eine histologisch verifizierte Glomerulonephritis vorlag.

Bei 109 Frauen lagen 6 UTC-Werte über der Trenngrenze des 2s-Bereiches, 2 davon hatten als Grunderkrankung eine Nephrolithiasis und eine solitäre Nierenzyste.

Entgegen den früher (109) am Normalkollektiv erhobenen Befunden, zeigte sich am unausgewählten Krankengut einer Internistischen Abteilung eine Häufung erhöhter UTC-Werte in höherem Alter. Bei den Männern lag der Gipfel in der Gruppe der 70 - 79-jährigen. Bei den Frauen zeigte sich ein biphasischer Häufigkeitsverlauf mit einem kleineren Gipfel bei den 30 - 39-jährigen und einem zweiten in der Gruppe der 60 - 69-jährigen (Tab. 1).

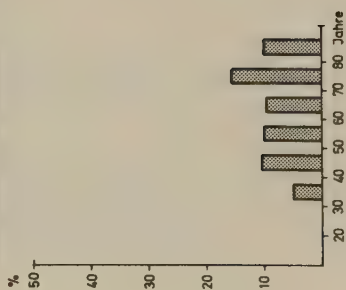
Männer	(Jahre) n = 390	bis 19 n = 10	20-29 n = 50	30-39 n = 54	40-49 n = 58	50-59 n = 64	60-69 n = 64	70-79 n = 65	über 80 n = 21	Rest n = 19
TUC	36	-	-	3	7	7	6	11	2	-
path.i.%	9.2	-	-	5.6	11.8	10.9	9.3	16.9	9.5	-
Nieren-EK	20	-	-	1	4	3	3	6	2	1
path.TUC	11	-	-	1	2	3	1	3	1	-
Blasen-EK	7	-	-	-	-	1	-	4	1	1
path.TUC	2	-	-	-	-	-	-	2	-	-

Frauen	(Jahre) n = 428	bis 19 n = 9	20-29 n = 45	30-39 n = 55	40-49 n = 74	50-59 n = 89	60-69 n = 84	70-79 n = 47	über 80 n = 10	Rest n = 15
TUC	41	-	1	5	3	9	16	6	-	-
path.i.%	9.6	-	2.2	9.1	4.1	10.1	19.0	12.7	-	-
Nieren-EK	25	-	-	2	5	6	6	5	1	17
path.TUC	16	-	-	2	1	4	6	3	-	1
Blasen-EK	4	-	-	-	-	1	2	1	-	-
path.TUC	1	-	-	-	-	-	1	-	-	-

Tab. 1: Total urinarycholesterol (TUC)

Abb. (3): Häufigkeitsverteilung erhöhter TUC-Konzentration

HÄUFIGKEITSVERTEILUNG ERHÖHTER URIN-
CHOLESTERINKONZENTRATION IM 24 - H -
SAMMELURIN A. BEI MÄNNERN (n = 390)



B. BEI FRAUEN

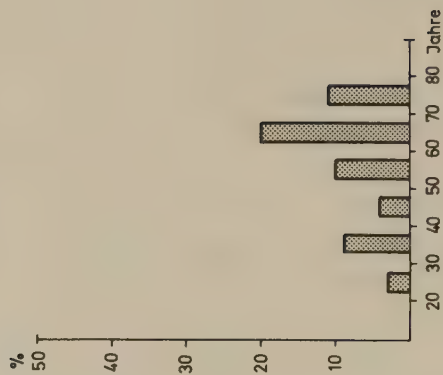
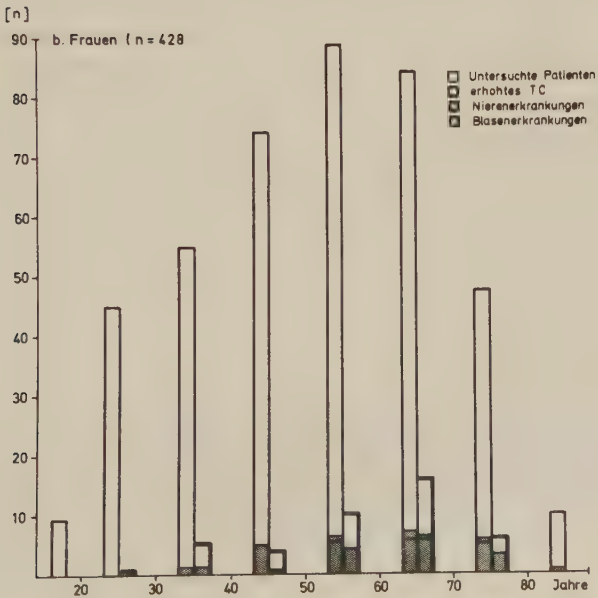
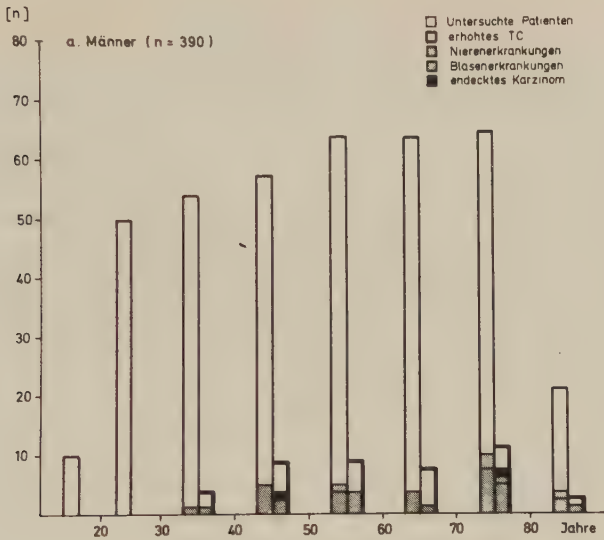


Abb. (2): Altersverteilung der untersuchten Patienten



4.1.2. Screening an Patienten über 40 Jahren

Entsprechend den geschlechtsspezifischen, altersabhängigen Inzidenzraten von Malignomen der Niere, Blase und Prostata (5.5.) wurde die Gruppe der über Vierzigjährigen als Risikogruppe mit erhöhter Erkrankungswahrscheinlichkeit definiert und an ihr die diagnostische Sensitivität der TC-Bestimmung als Screeninguntersuchung für Krebserkrankungen der Harnwege überprüft. Durch den Ausschluß schon bekannter Malignome zu Beginn der prospektiven Studie konnte eine niedrige Prävalenz simuliert werden, die jedoch, bedingt durch die Anwendung des Testes auf das Patientengut einer Klinik, noch immer bedeutend gegenüber dem Krankenstand der Bevölkerung erhöht ist.

Trotz einer früher (109) gezeigten, fehlenden Korrelation zwischen Höhe der Cholesterinurie und Stadieneinteilung für das Karzinom der Niere, Blase und Prostata erfolgte eine Trennung nach 2s- (3.0 - 4.9 mg) und 3s-Bereich (größer als 5.0 mg), um detailliertere Aussagen über den Anteil der Falsch Positiven treffen zu können.

Von den 595 untersuchten Patienten (276 Männer und 319 Frauen) zeigten 6.1 % (n = 36) eine Cholesterin-Exkretion über 5.0 mg und 10.9 % (n = 65) über 3.0 mg pro 24-h-Urin.

Der prozentuale Anteil an den erhöhten TUC-Werten der Nieren- und Blasenerkrankungen blieb im 2s- und 3s-Bereich annähernd konstant, jedoch wurden bei einer Trenngrenze von 3.0 mg 57 % der Nephropathien entdeckt, bei Erhöhung auf 5.0 mg 31 %. Bei den Blasenerkrankungen sank der Prozentsatz von 27 % auf 18 %.

- Nierenerkrankungen -

Den größten Anteil an den über den 2s-Bereich erhöhten TC-Werten wies die Gruppe der Nephropathien mit 37 % (n = 24) auf. Im einzelnen fanden sich 18 Glomerulo- und Tubulo-

pathien, 4 Fälle von Nephrolithiasis und 2 solitäre Nierenzysten.

Durch den TC-Test erfolgte eine Anreicherung um das 5.3fache gegenüber der Ausgangsprävalenz von 7.1 %.

- Ableitende Harnwege -

Erkrankungen der Blase und Urethra waren mit 4.6 % ($n = 3$) der erhöhten TC-Werte nur gering repräsentiert. Es handelte sich um ein Blasendivertikel, eine Urethrastenose und eine diabetisch bedingte Blasenatonie. Alle drei Erkrankungen gingen mit gering bis höhergradiger Restharnbildung einher. Es fand sich eine 2.5fache Anreicherung durch den TC-Test, entsprechend einer Prävalenz von 1.8 % im Ausgangskollektiv.

- Prostatahypertrophie -

Bestanden bei einem männlichen Patienten zusätzlich zu seiner Grunderkrankung noch eine adenomatöse Prostatahypertrophie, so wurden wegen ihrer großen Häufigkeit in den untersuchten Altersgruppen nur jene Fälle gesondert berücksichtigt, bei denen das Adenom zur Obstruktion mit Restharnbildung Grad 2-3 geführt hatte. Früher (41) war gezeigt worden, daß nur höhergradige Harnabflußstörungen zu vermehrter Urincholesterin-Ausscheidung führen. Dies war der Fall bei 5 Patienten.

- Nicht abgeklärte Fälle -

In 19 Fällen mit erhöhten TC-Werten (29.2 %) ergab sich keine Möglichkeit, die diagnostische Validität des erhobenen Meßwertes überprüfen zu können, da infolge fehlender sonstiger labor-chemischer Hinweise oder klinischer Symptomatik keine abklärende Diagnostik des Harntraktes durchgeführt worden war, oder bei den Patienten stand eine andere Erkrankung klinisch im Vordergrund und es wurde aus die-

sen Gründen auf eine weitere Abklärung von Nebenfunden verzichtet.

Tab. (3) zeigt den Diagnoseschlüssel der erhöhten TC-Werte ohne Urogramm.

Bei der Patientin G.M. (Nr. 4) wurde wegen der klinisch im Vordergrund stehenden, akuten Exacerbation eines chronischen Asthma bronchiale auf eine über den Urinstatus hinausgehende weitere diagnostische Abklärung einer bei der Anamnese erhobenen Klopfschmerzhaftigkeit des rechten Nierenlagers verzichtet.

Bei der Patientin F.K. (Nr. 6) stand klinisch eine unklare Gewichtsabnahme seit zwei Jahren, rezidivierende Fieberschübe und intermittierend aufgetretene Mikrohämaturien ganz im Vordergrund. Jedoch konnte wegen der fehlenden Compliance der Patientin keine weitere Abklärung eines möglichen Hypernephroms unternommen werden.

Bei der Patientin D.C. (Nr. 12) bestand ein langjährig bekannter Phenacetin-Abusus sowie gleichzeitig ein Barbituratmißbrauch. Wie unter (5.1.) näher erläutert, besteht bei dieser Konstellation die erhöhte Wahrscheinlichkeit, ein Malignom der ableitenden Harnwege zu entwickeln.

- Falsch positive Testresultate -

In 8 Fällen (12,3 % der erhöhten TC-Werte über dem 2s-Bereich) ergab sich weder im Urogramm, Computer-Tomogramm noch zystoskopisch ein Anhalt für eine maligne Erkrankung zum jetzigen Zeitpunkt.

Eventuell gelänge es, durch längerfristige Verlaufsbeobachtungen diesen Prozentsatz noch zu verringern, da in mindestens drei Fällen (Nr. 2, 3 und 6) eine endgültige Diagnose noch ausstand (Tab. 2).

- entdeckte Karzinome -

Bei den 276 untersuchten Männern über 40 Jahren ohne bekannte maligne Erkrankung zum Zeitpunkt der Untersuchung

konnte in 2 Fällen die Diagnose eines Hypernephroms gestellt werden. Somit lag der Prozentsatz der gesuchten Malignome bei 2.8 % der erhöhten TC-Werte (n = 31).

Von den entdeckten hypernephroiden Karzinomen wies eines keine klinisch erkennbare Metastasierung auf, das andere zeigte paraaortale Lymphknotenbeteiligung.

Kasuistik:

Fall 1: Patient S.P., 46 Jahre

Mai 1977: stationäre Aufnahme wegen Gewichtsverlust und rezidivierenden Fieberschüben seit 2 Monaten in ein auswärtiges Krankenhaus. Dort Diagnose einer Hepatosplenomegalie, einer schweren hypochromen Anämie und eines Diabetes mellitus. In einer angefertigten Lymphangiographie zeigten sich destruierte retroperitoneale Lymphknoten.

Sept. 1977: stationäre Aufnahme in der 2. Med. Abteilung Großhadern, zur weiteren Abklärung der rez. Fieberschübe.

Bei Aufnahme: TC-Bestimmung im 24-h-Urin zeigte stark erhöhtes Cholesterin von 9.7 mg bei mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion und unauffälligem Urinstatus, kein Hinweis auf Hämaturie.

Okt. 1977: Sonographische und computertomograph. Diagnose eines Hypernephroms der rechten Niere mit paraaortalem Lymphknotenbefall. Nephrektomie re, histol. Sicherung, anschließend Radiatio.

Sept. 1978: Metastasen im Hilusbereich und im 12. BWK

Mai 1979: Metastasierung in die Nebennierenrinde, zur Zeit Chemotherapie.

Fall 2: Patient H.J., 70 Jahre

Früher schon mehrmals in stat. Behandlung
in Großhadern wegen einer Angina pect. gravis
bei Z.n. drei Myokardinfarkten

Feb. 1977: bei stat. Aufnahme wegen seiner Grunderkrankung gering erhöhte TC-Werte von 3.1 mg/24 h, Urinstatus unauffällig, keine Mikrohämaturie.

Mai 1977: erneute stat. Aufnahme
im Urogramm: Verdacht auf Hypernephrom der li Niere, keine weitere Abklärung wegen fehlender Konsequenzen.

Juli 1977: erneute stat. Aufnahme wegen fieberhafter Bronchitis
BSG 41/49, Kreatinin 1.5 mg, 1x Mikrohämaturie bis 10 Erythrozyten i. Sed. alle übrigen Laborparameter einschließlich Diff. Blutbild lagen im Normbereich, uro- und szintigraphisch Diagnose eines Hypernephroms der li Niere.
Leider konnte keine endgültige histol. Sicherung erfolgen.

Entsprechend der schon früher gefundenen fehlenden Korrelation zwischen Höhe der TC-Exkretion und Tumorstadien, befand sich ein Hypernephrom im 2s-Bereich, das andere zeigte deutlich höhere Werte als die Trenngrenze des 3s-Bereichs.

- andere Malignome -

Unter den 595 untersuchten Patienten wurden noch drei weitere Malignome entdeckt. In einem Fall handelte es sich um ein primäres Leberzellkarzinom mit ausgedehnter Metastasierung und hämorrhagischen Pleuraerguß. (TC 6.2 mg / 24 h). Bei der Sektion waren beide Nieren makroskopisch o.B.

Im 2. Fall handelte es sich um die Lebermetastase eines gering differenzierten Adenokarzinoms mit fraglichem Primärtumor. Dieser wurde im Magen-Darm-Trakt vermutet. Bei TC-Werten von 4.5 mg fand sich im Urogramm ein größerer raumfordernder Prozeß zentral in der linken Niere, sowie fragliche kleinere rechts. Da die Sonographie unauffällig war, wurde auf eine Angiographie verzichtet. Es fand sich kein Hinweis auf weitere Metastasen.

Beim dritten Fall handelte es sich um einen malignomverdächtigen Rundherd in der rechten Lunge eines 82-jährigen, mit einer TC-Exkretion von 3.6 mg / 24 h. Nachdem ein Prostatakarzinom weitgehendst ausgeschlossen worden war, wurde in Anbetracht des hohen Alters auf eine weitere Abklärung verzichtet. (Tab. 2, 3 und 4).

Tab. 2: Rate der falsch positiven UTC-Bestimmungen

Name	Geschlecht	Alter	UTC (mg)	Abschließende Diagnose
1 G.M.	m	55	25.0	Laktose-Intoleranz
2 O.M.	w	68	8.5	Herpes zoster
3 D.T.	w	53	8.4	unklare BSG-Beschleunigung
4 B.H.	w	61	5.0	Hypertone Krise
5 K.J.	m	74	4.6	benigne Gammopathie
6 L.J.	m	73	3.7	rezidiv. Mikro-hämaturie
7 R.E.	w	55	3.6	chronische Pan-kreatitis
8 R.M.	w	65	3.4	Aortenvitium

Tab. 3: Unklare Fälle ohne abklärende Diagnostik

1 F.J.	m	62	16.9	KHK, nach Bypass-Operation
2 M.M.	w	65	7.6	Adenom der Schilddrüse
3 W.M.	w	78	7.2	Myokardinfarkt
4 G.M.	w	64	6.0	Asthma bronchiale
5 C.A.	m	47	5.9	chronische Polyarthrit
6 F.K.	w	74	5.8	unklare Gewichtsabnahme seit 2 Jahre
7 K.M.	w	46	5.6	Metrorrhagia praeclimacteria
8 B.M.	w	69	5.5	M.Werlhof, chron. Polyarthrit
9 S.A.	w	43	5.4	Echinococcus alveolaris (Leber, Gehirn)
10 C.E.	w	54	5.4	primäre Cholangitis
11 R.F.	w	60	5.3	Arrhythmie, Harninkontinenz
12 D.C.	w	67	4.9	Thrombocytopenie bei Phenacetin-Abusus

Name	Geschlecht	Alter	TUC (mg)	Abschließende Diagnose
13 M.F.	m	78	4.9	apoplektischer Insult, Diab.mell.
14 G.J.	m	46	4.8	nutritive Fettleber, chron. Polyarthri- tis
15 K.J.	m	42	4.6	Leberzirrhose, Diab. mell.
16 Z.W.	m	69	3.8	Fettleber
17 Z.J.	m	58	3.6	NNR-Insuffizienz, Leberzirrhose
18 N.B.	w	56	3.5	Cholelithiasis, subphrenischer Abszeß
19 B.W.	m	66	3.2	Schrittmacher-Im- plantation bei SSS

Tab. 4: Ergebnisse der Screeninguntersuchung an 595 Patienten über 40 Jahre (276 Männer und 319 Frauen)

	TC $\geq$ 5.0 mg/24 h		4.99 mg $\geq$ TC $\geq$ 3.0 mg/24 h		TC $>$ 3.0 mg/24 h	
	ges. (%) m	f	ges. (%) m	f	ges. (%) m	f
Testpositive insgesamt:	36 (6.1)	24	29	19	65 (10.9)	31
Erkrankungen der						
- Niere	13 (36.1)	10	11	6	24 (36.9)	9
Tubulo-u.Glom.path.	3	6		5		
Lithiasis	-	3		1		
Zysten	-	1		-		
- abl. Harnwege	2 (5.6)	1	1	1	3 (4.6)	2
Blasendivertikel	1	-		1		
Blasenatonie	-	-		1		
Urethrastranose	-	1		-		
- Prostataadenom	3 (8.3)	3	2	2	5 (7.7)	5
mit Restharnbildg.		-		-		-
Keine weiterführ.Diagnostik						
im urol. Bereich	12 (30.6)	9	8	6	19 (29.3)	8
Falsch Positive	4 (11.1)	3	4	2	8 (12.3)	3
entdeckte Karzinome :						
Hypernephrom	1	-	1	1	2	-
andere Ca	2	-	1	1	3	-

4.2.O. TC-Bestimmung im Morgenurin

4.2.1. Korrelation zwischen Cholesterinurie und Mikrohämaturie am internistischen und nephro-urologischen Patientengut

Schon in früheren Arbeiten war darauf hingewiesen worden, daß beim Vorliegen einer Makrohämaturie falsch hohe Urincholesterin-Werte gemessen werden.

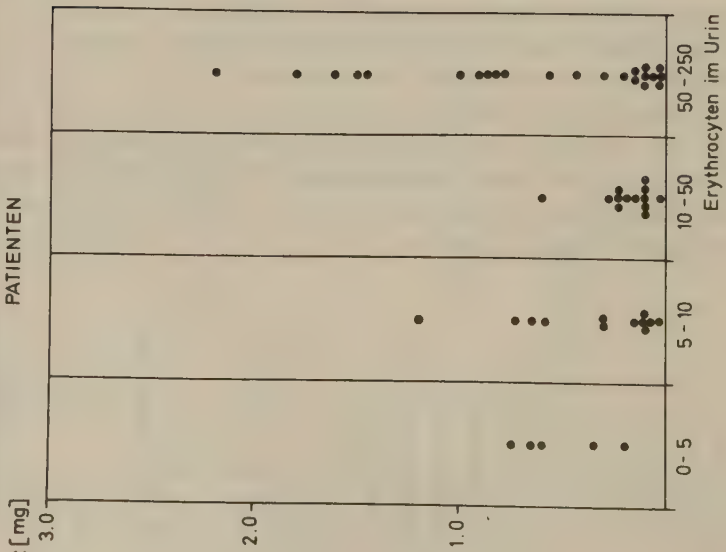
Eine sichtbare Rotfärbung tritt bekanntlich bei einer Beimengung von mehr als 1 ml Blut pro l Urin auf, d.h. bei einer Konzentration von mehr als 5000 Erythrozyten pro mm^3 Urin.

Durch die quantitative TC-Bestimmung an Patienten mit unterschiedlichen Graden von Erythrozyturie sollte eine mögliche positive Korrelation dieser beiden Parameter in wesentlich geringeren Konzentrationsbereichen von 5 - 250 Ery pro μl Urin überprüft werden.

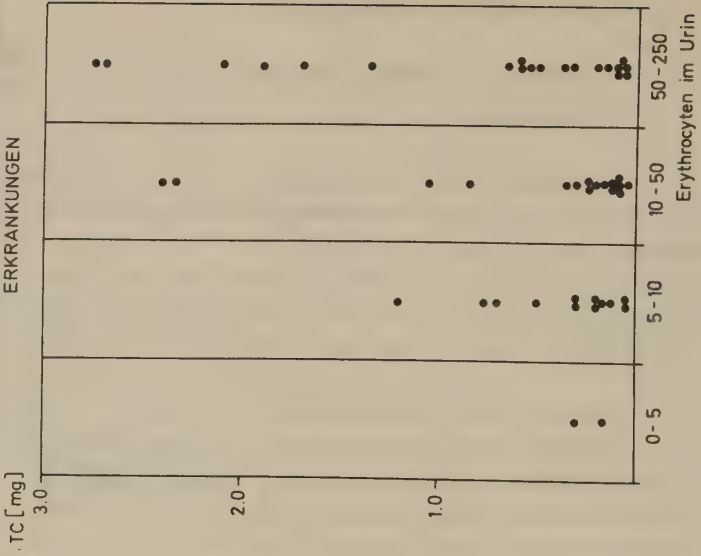
Um annähernd vergleichbare Gruppen zu erzielen, wurden Patienten mit prärenal, im Rahmen einer internistischen Grunderkrankung auftretender Mikrohämaturie, von renal und postrenal bedingter Mikroblutung infolge nephro- und urologischer Erkrankungen unterschieden.

Für beide Gruppen fand sich bei der statistischen Überprüfung mit Hilfe der Varianzanalyse kein signifikanter Anstieg ($p \leq 0.05$) des Urincholesterin-Mittelwertes mit dem Grad zunehmender Erythrozytenzahlen in dem hier relevanten Bereich (Abb. 5 und 6).

KORRELATION ZWISCHEN MIKROHÄMATURIE UND
CHOLESTERINURIE BEI INTERNISTISCH ERKRANKTEN
PACIENTEN



KORRELATION ZWISCHEN MIKROHÄMATURIE UND
CHOLESTERINURIE BEI PACIENTEN MIT UROLOGISCHEN
ERKRANKUNGEN



Der Mittelwert der TC-Konzentration lag im nephro-urologischen Kollektiv deutlich höher als bei den übrigen Erkrankungen, doch war in beiden Fällen die Varianz innerhalb der Gruppen größer als zwischen ihnen (Abb. 6).

Der Befund einer fehlenden Korrelation bei diesen Mikroblutungen erscheint verständlich, da beim Analysengang die korpuskulären Urinanteile durch mehrmaliges Abtrennen der spezifisch schwereren Phase nach Zentrifugation entfernt werden. Eine je nach Urin-pH schon in der Vorbereitungsphase abgelaufene Hämolyse mit Freisetzung von Cholesterin aus Erythrozytenmembranen trägt demnach in diesen Verdünnungsbereichen nur unwesentlich zur gemessenen Gesamtcholesterinkonzentration bei.

4.2.2. Häufigkeit von Mikrohämaturie und Cholesterinurie bei Malignomen der Niere, Blase und Prostata (parallel)

An 180 Patienten mit histologisch gesichertem Vorliegen eines Karzinoms werden gleichzeitig Urincholesterin-Messungen und der Nachweis einer Mikrohämaturie durchgeführt.

Auf eine Stadieneinteilung wurde wegen der schon früher nachgewiesenen fehlenden Korrelation zur Höhe der Cholesterinkonzentration beim Nieren- und Prostatakarzinom verzichtet.

M = Mikrohämaturie

C = Cholesterinurie

Nierenkarzinom (n = 47)	$\frac{M^+C^+}{M^-C^+}$	$\frac{14}{11}$	$\frac{M^+C^-}{M^-C^-}$	$\frac{7}{15}$
Blasenkarzinom (n = 75)	$\frac{M^+C^+}{M^-C^+}$	$\frac{33}{23}$	$\frac{M^+C^-}{M^-C^-}$	$\frac{8}{11}$

Prostatakarzinom (n = 58)	M ⁺ C ⁺	26	M ⁺ C ⁻	10
	M ⁻ C ⁺	7	M ⁻ C ⁻	15

Vergleich der Sensitivität:

	Mikrohämaturie	Cholesterinurie
Nierenkarzinom	44.7 %	53.2 %
Blasenkarzinom	54.7 %	74.7 %
Prostatakarzinom	62.1 %	60.0 %

Ein Vergleich zeigt, daß die TC-Messung beim Nierenkarzinom und noch deutlicher beim Blasenkarzinom dem Mikrohämaturienachweis überlegen ist, während für das Prostatakarzinom annähernd gleiche diagnostische Relevanz erreicht wird.

4.2.3. TC-Messung bei Patienten mit Mikrohämaturie (sequentiell)

4.2.3.1. Diagnoseschlüssel

272 Patienten über 40 Jahren mit mindestens einmalig auftretender Mikrohämaturie im Sediment (modifizierter Addis-count) oder Sangur-Test^R wurden einer TC-Bestimmung unterzogen. Es handelte sich um Patienten aus sämtlichen, an das Zentrallabor angeschlossenen Kliniken, bei denen anlässlich ihrer stationären Aufnahme Routineuntersuchungen auch des Urins durchgeführt worden sind (Tab. 5). Tab. (6) zeigt die Prävalenz der gefundenen urologischen Malignome.

Bei den Männern (n = 139) mit Mikrohämaturie wurden 9 Blasenkarzinome, 1 Nierenmetastase eines soliden großzelligen Karzinoms und 3 Prostatakarzinome gefunden. Die Blasentumoren umfaßten 4 Frühformen Grad 0 - I und I nach Broders, in einem Fall davon lag gleichzeitig ein Prostatakarzinom mit Lymphknotenmetastasen vor. Zwei weitere Blasentumoren wiesen fortgeschrittenere Entdifferenzierung

bzw. Tumorgröße ohne Lymphknotenbeteiligung auf. In drei Fällen konnte außer der histologischen Diagnose keine genauere Tumorklassifizierung in den Akten gefunden werden, weil noch kein "staging" stattgefunden hatte.

Bei den Prostata malignomen handelte es sich um ein niederdifferenziertes Karzinom der Prostata mit Lungenmetastasen, das verdrängend gegen den Blasenboden vorwuchs, und histologisch am ehesten einem Urothelkarzinom entsprach. In zwei weiteren Fällen lagen ein hoch- und mitteldifferenziertes Karzinom ohne erkennbare Metastasierung vor.

Bei dem Patienten S.H. (Tab. 6) handelte es sich um den histologischen Befund eines anaplastischen, soliden, großzelligen Karzinoms nach Operation einer Bauchwandmetastase bei Verdacht auf einen Tumor am oberen rechten Nierenpol. In der Anamnese des Patienten fand sich auch eine seit 2 Jahren bekannte Hämaturie, die allerdings nicht genauer abgeklärt worden war. Insgesamt lag der Anteil maligner Neubildungen der Niere, Blase und Prostata bei 9.4 % (n = 13). Der Prozentsatz der vorhandenen Nephropathien betrug 12.9 % (n = 18).

Erkrankungen der Blase und der ableitenden Harnwege lagen in 9 Fällen (6.5 %) vor.

Die Verteilung aller übrigen Erkrankungen ist aus Tabelle (5 a) ersichtlich.

Bei den 132 Frauen mit Mikrohämaturie wurden 2 Nieren- und 2 Blasenkarzinome gefunden. In beiden Fällen handelte es sich um fortgeschrittenere Stadien von hypernephroiden Karzinomen, bei einer Patientin war der Tumor doppelfaustgroß im rechten Nierenlager tastbar und hatte schon multiple Lungenmetastasen gesetzt.

Bei den Blasen Tumoren handelte es sich in einem Fall um die entdifferenzierte Frühform eines Urothel- Ca Grad 0 - 1 nach Broders, beim zweiten war der Tumor auf eine Größe zwischen 2 und 5 cm angewachsen, wobei jedoch keine Lymphknotenmetastasen feststellbar waren.

Insgesamt lag die Prävalenz der nephro-urologischen Malignome bei 3.0 % (n = 4), entsprechend dem epidemiologisch seltenerem Auftreten dieser Neoplasmen bei Frauen also deutlich niedriger als bei den Männern. Der Anteil der Nephropathien lag höher als bei den Männern mit 16.7 % (n = 22).

Der Prozentsatz urologischer Erkrankungen lag bei 4.5 % (n = 6).

Die Verteilung der übrigen Erkrankungen ist aus Tabelle (5 b) ersichtlich.

Nach Feststellung einer Mikrohämaturie aus den Computerbögen des Zentrallabors wurde nach Anforderung einer Portion Morgenurin des Patienten die TC-Messung im Doppelsatz zur Verminderung der Intraassayvarianz durchgeführt. Gesondert nach Geschlecht erfolgte anhand der so erhobenen Mittelwerte der TC-Exkretion die Berechnung der diagnostischen Parameter "Empfindlichkeit", "Spezifität" und "prädiktiver Wert" für verschiedene Trenngrenzen der gemessenen Cholesterinkonzentration.

Es wurden nur Malignome der Niere und Blase (Tab. 7) sowie zusätzlich Prostata (Tab. 8) als "testpositiv" bezeichnet, andere Neoplasmen und nephro- bzw. urologische Erkrankungen fanden keine besondere Berücksichtigung (Tab. 5 und 6).

4.2.3.2. Diagnostische Validitätsparameter der TC-Messung

Anhand einer Kontingenztafel (Vierfeldertest) erfolgte die Berechnung der Parameter "Empfindlichkeit", Spezifität, Likelihood ratio oder die "diagnostische Relevanz" der Symptome $M^+ TC^+$ für die verschiedenen Trenngrenzen von 0.3 - 6.0 mg TC im Morgenurin.

Tab. (8) zeigt die Berechnungen bei einer Ca-Prävalenz von 9.35 % unter Berücksichtigung von NC, BC und PC.

Tab. (7 und 9) zeigen die Ergebnisse für das NC und BC bei einer Prävalenz von 7.35 % für Männer und 3.0 % für Frauen.

4.2.3.3. Wahl der optimalen "operating position" auf der receiver-operating-curve (ROC)

Bei der TC-Messung handelt es sich um ein quantitatives Meßverfahren mit der TC-Konzentration als kontinuierliche Variable. Um eine statistische Entscheidungsmatrix anwenden zu können, ist es nötig, einen "Grenzwert" (operating position) zu wählen, bei dessen Überschreitung der Wert als auffällig gelten soll.

Da sich bei der Testanwendung an einer gemischten Population von Malignom- und Nichtmalignomträgern die zugehörigen Häufigkeitsverteilungen der Cholesterinurie überlappen, resultiert daraus je nach Grenzwert die Anzahl Richtig und Falsch Positiver. Wird die diagn. Empfindlichkeit erhöht, nehmen auch die Falsch Positiven zu. Umgekehrt führt die Gewichtung der Spezifität, wie sie besonders für Screeningvorhaben gewünscht wird, zu mehr Falsch Negativen, also einer Abnahme der diagn. Wertigkeit des Tests.

Um eine Optimierung zwischen diesen beiden Entscheidungskriterien zu erreichen, kann unter Anwendung der Informationstheorie von Shannon (22) durch die Konstruktion einer Operationscharakteristik der Anteil Richtiger in Abhängigkeit von den Falsch Positiven Resultaten gezeigt werden. Die Position (0;0) stellt den Punkt größter Spezifität dar, d.h. keine Malignome, aber alle Gesunden werden korrekt diagnostiziert. Der Punkt (1;1) zeigt die höchste Empfindlichkeit, d.h. alle Malignome sind richtig aber keine Gesunden korrekt erkannt. Die optimale Position liegt zwischen diesen Grenzwerten, nämlich dort wo die Neigung der konkaven Kurve in eine Gerade übergeht.

Neben dieser rein graphischen Auffindung wird die Wahl der optimalen Position noch bestimmt durch

- die Prävalenz in der zu untersuchenden Bevölkerung
- der Heilungschance
- den Kosten zum Ausschluß der Falsch Positiven.

Abb. (7) stellt die Operationscharakteristik für die TC-

Bestimmung bei unterschiedlichen Prävalenzen der gesuchten Malignome dar. Bei einer höher Prävalenz von 9 pro 100 wird die TC-Bestimmung sensitiver, d.h. es können fast alle vorhandenen Karzinome entdeckt werden. Gleichzeitig fällt die Spezifität von 96 % auf 82 % ab, die Steigung der Kurve wird flacher.

Bei der niedrigeren Prävalenz von 3 pro 100 Untersuchten sinkt die Empfindlichkeit etwas ab, ist aber mit 75 % für einen Screeningtest noch immer hoch. Die Spezifität hat sich mit ebenfalls 82 % gegenüber der bei dreifach höherem Krankenstand kaum verändert. Dies bedeutet, daß die Wahrscheinlichkeit eines richtig negativen Testbefundes durch die Prävalenz, im Vergleich zu den übrigen Parametern, am wenigsten verändert wird.

Tab. (7, 9) zeigt die Spezifität und Sensitivität der TC-Messung für Männer und Frauen.

Tab. (5) a: Dignoseschlüssel von 139 Männern über 40 Jahren
mit Mikrohämaturie

Nephro-urol. Malignome: n = 13 (9.4 %)

Nierenkarzinom: 1

Blasenkarzinom: 9

Prostatakarzinom: 3

Nephropathien n = 18 (12.9 %)

Urolog. Erkrankungen n = 9 (6.5 %)

Übrige Malignome n = 11

Hämoblastosen n = 9

Erkrankungen der

Atmungsorgane: 7

Herz-Kreislauf: 26

Verdauung: 9

Nervensystem: 5

Endokrine Drüsen: 3

Sonstige n = 29

Tab. (5) b: Diagnoseschlüssel von 132 Frauen über 40 Jahre
mit Mikrohämaturie

Nephro-urol. Malignome: n = 4 (3.0 %)

Nierenkarzinom: 2

Blasenkarzinom: 2

Nephropathien n = 22 (16.7 %)

Urolog. Erkrankungen n = 16 (4.5 %)

Übrige Malignome n = 14

Hämoblastosen n = 15

Erkrankungen der

Atmung: 2

Herz-Kreislauf: 23

Verdauung: 10

Nervensystem: 4

endokrine Drüsen: 6

Sonstige n = 26

Tab. (6): Prävalenz der urologischen Malignome

Malignome	Name	Alter	TUC	Stage/Grade	Sediment	Hämostix	E-cur ^R
Blasen-Ca							
	1 T.W. m	68	13.05	Urothel.Ca I	10-20	+	250
	2 M.L. m	58	11.06	Blasenkarzinom	3-10	+	250
	3 B.F. m	50	6.30	Urothel.Ca I	20	+	250
	4 W.J. m	78	6.30	Blasenkarzinom	3-10	-	5-10
	5 M.J. m	75	4.30	T ₂ N ₂ M ₂ G ₂ O ₂ -3	20	-	250
	6 H.H. m	57	1.40	Blasenkarzinom	20	-	250
	7 S.H. f	79	1.17	Urothel.Ca(O-I)	5-10	-	10-50
	8 G.A. m	78	1.15	Urothel.Ca I, PC T ₃₋₄ N ₂ X ₂	20	+	250
	9 M.F. m	68	0.69	Urothel.Ca (O-I)	20	-	250
	10 H.H. m	82	0.69	Urothelial.Ca II-III	20	-	-
	11 L.G. f	56	0.35	T ₂₋₃ N ₂ O ₂ G ₃	3-10	+	-
Prostata-Ca							
	1 R.F. m	67	76.00	T ₁ N ₂ M ₂ G ₂ O ₂	20	+	-
	2 B.O. m	69	2.40	hochdiff.ohne Met.	1-3	+	10-50
	3 P.E. m	50	0.10	niederdiff.mit Met.	3-10	-	-
Nieren-Ca							
	1 S.F. f	50	50.00	Nierenkarzinom	3-10	-	5-10
	2 F.K. f	48	2.80	NC re mit Lungenmet.	20	+	250
	3 H.S. m	51	0.80	sol.großzell.Nierenmet.	20	+	250

Tab. (7): Verschiedene Trenngrenzen der Gesamtcholesterin-Messung im Morgenurin von Männern (n = 136) mit Mikrohämaturie (Karzinomprävalenz 7,35 %)

Cholesterin (mg)	BC (n=9)	NC (n=1)	Test Pos. in %	Empfindlich- keit in %	Spezifität in %	präd.Wert in %	likelihood- ratio	Falsch Neg. in %	Falsch Pos in %
6.0	4	-	5.8	40.0	97.1	50.0	13.8	60.0	2.9
5.0	4	-	5.8	40.0	97.1	50.0	13.8	60.0	2.9
4.0	5	-	6.6	50.0	97.1	55.0	17.2	50.0	2.9
3.0	5	-	8.8	50.0	94.9	41.7	9.8	50.0	5.1
2.0	5	-	10.3	50.0	93.4	35.7	7.6	50.0	6.6
1.0	7	-	16.9	70.0	88.2	30.4	5.9	30.0	11.8
0.9	7	-	17.6	70.0	87.5	29.2	5.6	30.0	12.5
0.8	7	1	20.5	80.0	85.3	28.6	5.4	20.0	14.7
0.7	7	1	20.5	80.0	85.3	28.6	5.4	20.0	14.7
0.6	9	1	24.3	100.0	83.1	30.0	5.9	-	16.9
0.5	9	1	25.7	100.0	81.6	28.6	5.4	-	18.4
0.4	9	1	29.4	100.0	77.9	25.0	4.5	-	22.1
0.3	9	1	33.8	100.0	73.5	21.7	3.8	-	26.5

Tab. (8) :

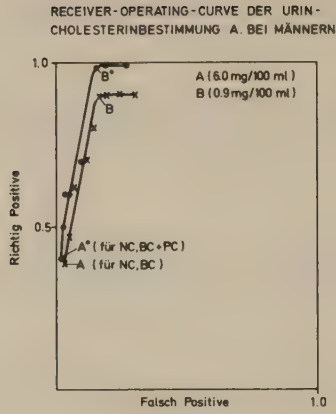
Verschiedene Trenngrenzen der Gesamt-Cholesterin-Bestimmung im Morgenurin von Männern (n = 139) mit Mikrohämaturie unter Berücksichtigung des Prostata-Ca (Carcinom-Prävalenz 9,35 %)

Cholesterin (mg)	BC (n=9)	PC (n=3)	NC (n=1)	Empfindlich- keit in %	Spezifität in %	präd.Wert in %	Likelihood ratio	Falsch Neg. in %	Falsch Pos. in %
6.0	4	1	-	38.46	96.82	55.55	12.13	61.50	3.17
5.0	4	1	-	38.46	96.82	55.55	12.13	61.50	3.17
4.0	5	1	-	46.15	96.82	60.00	14.55	53.84	3.17
3.0	5	1	-	46.15	96.82	46.15	8.31	53.84	5.55
2.0	5	2	-	53.84	92.85	43.75	7.54	46.15	7.14
1.0	7	2	-	69.23	87.30	36.00	5.54	36.76	12.69
0.9	7	2	-	69.23	86.50	34.61	5.13	36.76	13.49
0.8	7	2	1	76.92	84.12	33.33	4.84	23.07	15.87
0.7	7	2	1	76.92	84.12	33.33	4.84	23.07	15.87
0.6	9	2	1	92.30	81.74	34.28	5.05	7.69	18.25
0.5	9	2	1	92.30	80.15	32.43	4.65	7.69	19.84
0.4	9	2	1	92.30	76.19	28.57	3.87	7.69	23.80
0.3	9	2	1	92.30	71.42	25.00	3.23	7.69	28.57

Tab. (9): Verschiedene Trenngrenzen der Gesamtcholesterin-Messung im Morgenurin von Frauen (n = 132) mit Mikrohämaturie (Karzinomprävalenz 3.0 %)

Cholesterin (mg)	BC (n=2)	NC (n=2)	Test Pos. in %	Empfindlich- keit in %	Spezifität in %	präd.wert in %	Likelihood ratio	Falsch Neg. in %	Falsch Pos in %
6.0	-	1	3.0	25.0	97.7	20.0	6.5	75.0	3.1
5.0	-	1	3.0	25.0	97.7	20.0	6.5	75.0	3.1
4.0	-	1	3.0	25.0	97.9	20.0	6.5	75.0	3.1
3.0	-	1	5.3	25.0	95.5	12.5	4.6	75.0	5.4
2.0	-	2	7.6	50.0	93.9	20.0	8.1	50.0	6.2
1.0	1	2	10.6	75.0	91.7	21.4	8.8	25.0	8.5
0.9	1	2	10.6	75.0	91.7	21.4	8.8	25.0	8.5
0.8	1	2	14.4	75.0	87.9	15.8	6.0	25.0	12.4
0.7	1	2	16.7	75.0	85.6	13.6	5.1	25.0	14.7
0.6	1	2	20.5	75.0	81.8	11.1	4.0	25.0	18.6
0.5	1	2	23.5	75.0	78.8	9.6	3.5	25.0	21.7
0.4	1	2	25.6	75.0	76.5	8.8	3.1	25.0	24.0
0.3	2	2	32.6	100.0	70.5	9.3	3.3	-	30.1

Abb. 7:



B. BEI FRAUEN

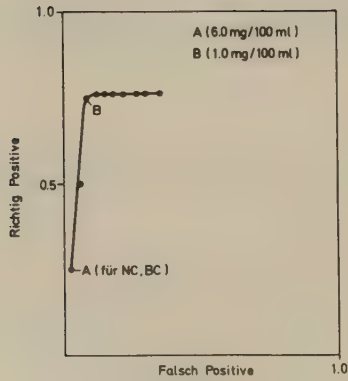
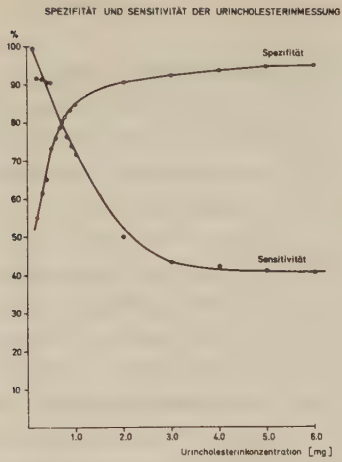


Abb. 8:



5.0. Diskussion

5.1. Einführung: Strategie der Krebsbekämpfung

Die derzeitig angewandte Strategie der Krebsbekämpfung umfaßt die Bereiche der kurativen und palliativen Karzinomtherapie sowie der Frühdiagnostik.

Während sich einerseits gute Erfolge in der palliativen Tumorbehandlung durch Verbesserung von Operationstechniken, der Einführung hinsichtlich des biologischen Schaden-Nutzen-Verhältnisses optimierter Hochvolttherapie sowie potenter Zytostatika in deutlich verlängerten Remissions- und Überlebenszeiten abzeichnen, weist die Bilanz der kurativen Krebstherapie, ausgedrückt in 5- oder 10-Jahresüberlebenszeiten, eine weitgehende Stagnation seit 20 bis 25 Jahren auf.

Dies läßt sich für die BRD anhand der vom Statistischen Bundesamt erstellten jährlichen Todesursachenstatistik verdeutlichen, in der auch für 1978 wieder eine Zunahme der Zahl der Krebstoten um 1.1 % gegenüber 1977 und um 8.9 % im Vergleich zu 1968 zu verzeichnen ist.

Eine Aufschlüsselung unter Berücksichtigung der einzelnen Tumorlokalisationen zeigt eine erneute Sterblichkeitszunahme bei allen Tumorarten außer dem Mamma-Karzinom der Frau und dem Magen-Karzinom, bei denen erstmals rückläufige Tendenzen bezüglich der Mortalitätsrate gefunden wurden: Hier scheinen die verstärkten Anstrengungen der letzten Jahre im Sinne einer intensivierten Frühdiagnostik mit diagnostisch relativ empfindlichen Methoden wie Mammographie und Gastroskopie richtungsweisend für das künftige Vorgehen bei anderen Tumorarten.

Was die endgültige Zielsetzung der positiven Beeinflussung der Heilungsrate betrifft, so konnte in einer großangelegten Studie bei 26.000 Mamma-Ca-Patienten in 15 Kliniken nachgewiesen werden, daß nicht die im einzelnen angewandten The-

rapieverfahren, sondern ausschließlich der Anteil der Frühstadien am Krankengut maßgeblich ist (48).

Die beispielhaft für das Mamma-Ca der Frau aufgeführte Korrelation zwischen Tumorgröße und erzielten Heilungschancen bei den kurativen Behandlungsverfahren gilt auch für eine ganze Reihe anderer Tumorarten.

Hier stellt sich jedoch das Problem der Aufdeckung eines pathologischen Zustandes bei gleichzeitig fehlender oder geringfügig ausgeprägter Symptomatik der Tumorträger, deren subjektive Beschwerdefreiheit das Aufsuchen eines Arztes und damit diagnostische Abklärung verhindert.

Richtungsweisend bei dieser Konstellation schien die schon 1922 von der American Medical Association House of Delegates anerkannte Idee periodisch angelegter Filteruntersuchungen von vermeintlich Gesunden als direkter Weg zur Krebskontrolle auf Bevölkerungsebene.

Die international gewonnenen Erfahrungen mit breitflächigen Screeningprogrammen zeigten jedoch auf, daß die Krebsfrüherkennung nicht nur ein Problem der mangelnden Motivation und Teilnahme der dazu Berechtigten darstellt.

Die Beurteilung und Bewertung hinsichtlich der Wirksamkeit und Effizienz gestaltete sich als komplexer Prozeß (44) und dämpfte erheblich die Erwartung, dem Gesundheitsstatus der Bevölkerung durch Krebsfrüherkennung nachhaltig zu verbessern.

Nachfolgend soll untersucht werden, welche Kriterien für die Evaluation eines Screeningtests berücksichtigt und welche Forderungen an ein effizientes Früherkennungsprogramm erhoben werden müssen.

5.2.0. Krebsfrüherkennung (KFE)

5.2.1. Definition

Die KFE wird definiert als die Untersuchung großer, unausgewählter Bevölkerungsgruppen mit einem oder mehreren, rela-

tiv einfachen und möglichst billigem Screeningtest. Dadurch sollen aus symptomfreien Personen diejenigen herausgefiltert werden, bei denen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der gesuchten Krebserkrankung besteht. Ihr Endziel liegt in der Senkung der Morbidität und Letalität in der Bevölkerung (56).

5.2.2. Zeitlicherer Verlauf einer Krebserkrankung (KE)

Die KFE fällt nach dem Schema der Commission on Chronic Illness unter den Begriff der "sekundären Prävention".

Abb. (8) zeigt die Stufen der Prävention dargestellt am natürlichen Verlauf einer chronischen Erkrankung.

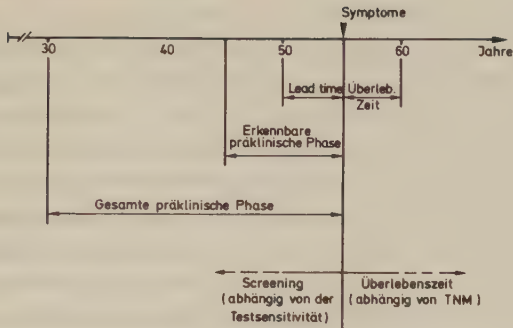
Nach den derzeitigen Kenntnissen über die Entstehung und Ausbreitung maligner Zellpopulationen wird für verschiedene Krebserkrankungen eine Korrelation zwischen Tumorgröße und Metastasierungsneigung angenommen, wobei letztere die Heilungsraten entscheidend negativ beeinflusst.

Darum scheint ein durch Screeningmaßnahmen früherkanntes Malignom erfolgreicher behandelt werden zu können. Gesichert ist dieser Zusammenhang durch randomisierte Studien an großen Patientengruppen für das Mamma-Ca und das Zervixkarzinom (48,50).

Modellhaft soll nach Cole und Morrison der zeitliche Verlauf vom Beginn eines Malignoms bis zum Auftreten von Symptomen und Tod graphisch dargestellt werden (27).

Abb. (8): Möglicher zeitlicher Verlauf einer KE (27)

Zeitintervall	Alter	Dauer
1. Gesamte präklin. Phase	30 - 55	25 Jahre
2. Erkennbare präklin. Phase	45 - 55	10 Jahre
3. Beobachtete "lead time"	55 - 50	5 Jahre
4. Überlebenszeit nach Auftreten von Symptomen	60 - 55	5 Jahre
5. Überlebenszeit nach Entdeckung durch Screening	60 - 50	10 Jahre



5.2.3. Früherkennung als Problem der "Erkennbaren präklinischen Phase" einer KE

Die "gesamte präklinische Phase" beginnt mit der allerersten malignen Veränderung. Der Anfang dieser Phase kann nur ungefähr retrospektiv abgeschätzt werden, da die maligne Transformation im Laufe einer kontinuierlichen oder kumulativen Exposition gegenüber Kanzerogenen auftritt (56). Das Ende dieser Phase wird gekennzeichnet durch das Auftreten von Symptomen und demzufolge das Aufsuchen eines Arztes. Die "erkennbare präklinische Phase" beginnt, wenn der angewandte Filtertest das gesuchte Karzinom erkennen könnte, d.h. ihr Anfang ist im hohen Maße von der diagnostischen Sensitivität des benutzten Screeningtests abhängig.

5.2.4. Filteruntersuchung und optimales Screeningintervall

Für die KFE ist bedeutsam, daß die "erkennbare präklinische Phase" eines Krebses eine hohe Prävalenz in der zu untersuchenden Bevölkerung aufweist. Andernfalls steht nämlich die geringe Zahl der gefundenen Fälle in keiner Relation

zu den Kosten des Screeningprogramms.

Da die Prävalenz der "erkennbaren präklinischen Phase" eines Karzinoms direkt proportional zu ihrer zeitlichen Dauer ist ($\text{Prävalenz} = \text{Inzidenz} \times \text{Dauer}$), wird die Prävalenz erhöht, je früher durch einen Test der Tumor entdeckt werden kann. Bei der ersten Filteruntersuchung ist die Prävalenz der EPP eines Tumors durch ihre epidemiologische Besonderheiten wie Inzidenzrate und mittlere Krankheitsdauer festgelegt. Demgegenüber spielt bei allen nachfolgenden Untersuchungen die Zeitdauer für die Prävalenz nur mehr eine untergeordnete Rolle, den diese wird fast ganz von der Inzidenzrate und der diagnostischen Empfindlichkeit des benutzten Tests bestimmt (56).

Je mehr Zeit nach dem ersten Screening verstreicht, um so deutlicher steigt der Einfluß der Krankheitsdauer auf die Prävalenz wieder an, bis nach entsprechender Zeit der Ausgangswert wieder erreicht wird. Demzufolge bringt also die erste Filteruntersuchung den größten Ertrag an neuen Fällen. Je kürzer die Zwischenräume aufeinanderfolgender Screeningmaßnahmen gewählt werden, umso geringer ist die Ausbeute an neuen Fällen. Hieraus ergibt sich zwangsläufig die große Bedeutung der Wahl eines optimalen Screeningintervalls. Es muß für die verschiedenen Krebsarten unterschiedlich lang gewählt werden und stellt demnach einen wichtigen Gegenstand weiterer Forschung dar. So ist beispielsweise die weithin akzeptierte jährliche Durchführung des Papanicolaou-Tests zur Früherkennung der Zervix-Ca wissenschaftlich nicht gesichert (38).

5.2.5. Effektivität der KFE

Unter der "Effektivität" wird die möglichst vollständige Annäherung an ein vorgegebenes Ziel verstanden. In der KFE kann ein objektives Ziel - nämlich die Senkung der Morbiditätsrate an der betrachteten KE - von einem individuellen Ziel der Frühdiagnose unterschieden werden. Letztere stellt

als Beginn der Frühtherapie ein geeignetes Mittel zur Verhinderung von Frühinvalidität und vorzeitigem Tod dar.

Ein derzeitig häufig angewandtes Verfahren zur Evaluation der klinisch-praktikablen Effektivität eines Tests besteht mathematisch-statistisch in der Anwendung der Varianzanalyse. In Form einer Kontingenztafel wird dabei jedem positiven oder negativen Testergebnis das Vorhandensein oder Fehlen der KE zugeordnet. Es wird jedoch nur das Vorliegen eines Karzinoms angenommen, wenn die abklärende Diagnostik das positive Screeningergebnis bestätigt. Es weisen jedoch alle klinischen Untersuchungsmethoden einen mehr oder weniger hohen Prozentsatz falsch negativer Ergebnisse, besonders in der Frühdiagnostik, auf, so daß eine fortlaufende Kontrolle "angeblich" falsch positiver Screeningresultate praktisch kaum durchgeführt wird.

Für die breite Anwendung eines Screeningtests ergibt sich also, daß die dabei beobachtete diagnostische Empfindlichkeit und damit auch Spezifität eines Testes stets schlechter sein wird, als sie mit relativer Genauigkeit an einer präzise in gesund/krank diskriminierten Vergleichsgruppe erhoben wurde.

5.3.0. Forderungen an die "Güte" eines Screeningtests

5.3.1. Diagnostische Validität

Nach jahrelanger Durchführung von periodischen Filteruntersuchungen wurde mehr und mehr deutlich, daß ein sinnvoller und effizienter Screeningtest einige unabdingbare Kriterien erfüllen muß. So sollte er hohe Empfindlichkeit, Spezifität und prädiktiven Wert aufweisen. Diese Validitätskriterien der diagnostischen Zuverlässigkeit eines Tests sollen im folgenden kurz dargelegt werden.

- Die "Empfindlichkeit" oder "Symptomhäufigkeit im Krankheitsfall" stellt das Verhältnis testpositiver Kranker zur Gesamtzahl der untersuchten Kranken dar. Sie ist

abhängig von den jeweiligen Krankheitsstadien und sollte gerade für die "Erkennbare präklinische Phase" schon möglichst hohe Werte annehmen.

- Die "Spezifität" oder "Symptombefreiheit bei Gesunden" bezeichnet das Verhältnis testnegativer Gesunder zur Gesamtzahl der untersuchten Gesunden.
- Zur Beurteilung der Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer Krankheit bei positivem Testergebnis hat Vecchio (108) den Begriff des "predictive value" oder "prädiktiver Wert" eingeführt. Er wird durch oben genannte Parameter Empfindlichkeit und Spezifität, sowie die Häufigkeit der gesuchten Erkrankung in der Bevölkerung (Prävalenz) beeinflusst.

Er berücksichtigt die Tatsache, daß die Begriffe Empfindlichkeit und Spezifität auf spezielle Populationen, nämlich "Gesunde" bzw. "Kranke" bezogen werden. In praxi liegen jedoch gemischte Gruppen aus vielen Gesunden und nur wenigen Kranken vor. Hierdurch tritt ein "Verdünnungseffekt" ein, der zu beträchtlich unterschiedlichen Testergebnissen - z.B. an stationären oder ambulanten Populationen führen kann.

So nimmt der "prädiktive Wert des positiven Tests" hohe Werte im stark selektierten und niedrige im Allgemenkrankengut an (78). Da nun die einzelnen Malignome, epidemiologisch gesehen, seltene Krankheiten in der Größenordnung von einem Karzinom auf mehrere Tausend Nichtmalignomträger darstellen, wird der niedrige prädiktive Wert der meisten Früherkennungsmaßnahmen erklärlich (42).

Bei niedriger Krankheitsprävalenz und hoher Testempfindlichkeit verdünnt eine große Zahl falsch positiver Testresultate die geringe Anzahl der Richtig Positiven. Dagegen beeinflussen die wenigen Falsch Negativen die große Gruppe der Richtig Negativen nur unwesentlich. Mithin ist die Wahrscheinlichkeit, das Vorliegen einer Krebserkrankung mit einem negativen Testergebnis auszuschließen, wesentlich größer, als sie durch ein positives Resultat

zu diagnostizieren. Also führt eine geringe Prävalenz zu einem "ruling out" statt zu einem "ruling in" (111).

Entsprechend der Schwere der gesuchten Erkrankung und den Risiken der abklärenden Diagnostik wird man sich entschließen, im Screeningfalle, je nach Praktikabilität und Kosten eines Tests, eine entsprechend große Anzahl Falsch Positiver zu tolerieren, d.h. eine sinkende Spezifität in Kauf nehmen.

Viele Initiatoren von Screeningprogrammen wiesen auf das Grenzwert-Problem bei quantitativen Messungen hin (44). Oft ist nämlich nur schwerlich zu entscheiden, ob ein geringfügig von den Normgrenzen abweichender Meßwert als signifikant zu betrachten ist. Wahrscheinlich ist es vonnöten, bei Filteruntersuchungen neue Kriterien für Entscheidungsgrenzen festzulegen, die mit den üblichen Referenzbereichen nicht übereinstimmen müssen. Sackett (44) fordert eine zusätzliche Berücksichtigung der individuellen Situation des Probanden, z.B. Abschätzung der Effektivität einer Diagnosestellung beim polymorbiden Patienten, sowie die Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses weiter anzustrengender Folgeuntersuchungen bei der Festlegung einer Entscheidungsgrenze.

5.3.2. Analytische Reliabilität

Die analytischen Zuverlässigkeitskriterien "Präzision" und "Richtigkeit" sind durch die Einführung von Qualitätskontrollen für laborchemische Untersuchungen allgemein bekannt (44).

Wie hoch die Forderung an die Präzision bei Screeninguntersuchungen gestellt werden soll, ist noch nicht hinreichend geklärt.

Zwischen analytischer und diagnostischer Zuverlässigkeit besteht eine direkte Beziehung (44). So bewirkt nämlich eine Verschlechterung der Präzision einerseits eine Verbreiterung des Referenzbereiches, andererseits eine Abnahme

der diagnostischen Empfindlichkeit und des prädiktiven Wertes, wobei der Einfluß auf die Spezifität am geringsten bleibt (78).

Ein häufig praktiziertes Vorgehen falsch positive Testergebnisse zu reduzieren, besteht in der Wiederholungsanalyse. Infolge einer Überlappung der Verteilungen gesunder und kranker Populationen entsteht das schon oben genannte Problem der Trenngrenzenfindung. Werden nun alle positiven Testresultate wiederholt, so können falsch hohe Ergebnisse reduziert werden: Eine zweite Messung hat eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, näher am Mittelwert der zugehörigen Verteilung zu liegen. Dieses Phänomen wird als "regression towards the mean" bezeichnet. Dabei handelt es sich um eine Kombination des Einflusses von analytischer und biologischer Variation (44). Als problematisch erweisen sich diese Wiederholungsanalysen, wenn der zu messende Parameter eine intermittierende Ausscheidungscharakteristik besitzt. Dies gilt z.B. für den Nachweis von okkultem Blut im Stuhl und dem Auftreten von Mikrohämaturien.

5.3.3. Akzeptanz

Ein Screeningtest sollte eine geringe Invasivität aufweisen und einfach durchführbar sein. Diese Forderung kann jedoch nur teilweise verwirklicht werden: So sind indiskriminierte Screeningverfahren wie die kolo-rektale Früherkennung durch Nachweis von okkultem Blut im Stuhl oder die digitale Palpation in der Prostatakrebsvorsorge relativ "einfach" durchzuführen. Über die Praktikabilität und Effektivität beider Maßnahmen existieren in der Literatur jedoch recht widersprüchliche Meinungen, worauf unter Punkt (5.7.) näher eingegangen werden soll.

Die meisten humoralen, biochemischen Meßmethoden und in-vitro-Versuche sowie Lymphozytenfunktionstests sind nicht invasiv, doch ist ihre Durchführung meist mit größerem apparativen und personellem Aufwand verbunden, so daß ihre

Anwendung nur auf ausgewählte Personenkreise erfolgen dürfte.

5.3. Kosten

Sollen aufgrund des diagn. Wertes eines Tests realistische Entscheidungen über seinen praktischen Einsatz getroffen werden, so müssen Kosten- Nutzen-Überlegungen in Betracht gezogen werden. Die auftretenden Kosten können sowohl direkt meßbar, als auch indirekt (durch Folgelasten von verspätet richtigen Resultaten) verursacht sein. In der Literatur finden sich verschiedene Ansätze, wobei die Falsch Positiven als "costs", die Richtig Positiven als "utility", aber auch alle falschen Testresultate als "costs" und alle Richtigen als "effectiveness" bezeichnet werden (111).

1. Aufschlüsselung anfallender Kosten:

	direkte Kosten	indirekte Kosten
Falsch Positive:	Analysekosten (Wiederholung) Folgediagnostik (unnötige Therapie)	Risiko des Tests Risiko unnötiger Diagnostik (Risiko unnöt. Therapie) "Befundkranke"
Falsch Negative:	Analysekosten	Folgen der Nichterkennung (verringerte Heilchance, vorzeitige Invalidität, vorzeitige Mortalität "Leid"
Richtig Positive:	Analysekosten Folgediagnostik Therapie	Krankenstand Tod
Richtig Negative:	Analysekosten	

2. Berechnung anfallender Kosten durch einen Screeningtest:

n. Bay (23)

	direkte Kosten:		Gesamtkosten:
	krank	gesund	Untersuchte (N)
Test Positive	$x_1 + x_2 + x_3$	$x_1 + x_2$	$x_1 + x_2 + p x_3$
Test Negative	$x_1 + x_4$	x_1	$x_1 + p x_4$
Wahrscheinlichkeit	p	1-p	

p: Prävalenz der Erkrankung

x_1 : Kosten des Screeningtests

x_2 : Kosten der Folgeuntersuchungen

x_3 : Kosten für die Therapie eines jetzt entdeckten Ca

x_4 : Kosten für ein später entdecktes Ca

Nutzen, einen Kranken zu entdecken: $x_4 - x_3 > 0$

Screeningtest:	krank	gesund	gesamt
positiv:	RP	FP	RP+FP
negativ:	FN	RN	FN+RN
gesamt:	RP+FN	FP+RN	N

$$\frac{\text{Test pos.}}{RP} x_2 + \frac{N}{RP} x_1 < (x_4 - x_3) < \frac{\text{Test neg.}}{RN} x_2 - \frac{N}{FN} x_1$$

$$(1) N x_1 + (RP + FP) \cdot x_2 < (x_4 - x_3) \cdot RP$$

$$(2) (FN + RN) \cdot x_2 - N x_1 > (x_4 - x_3) \cdot FN$$

Bedingungen für einen Screeningtest:

a. Empfindlichkeit > Prävalenz > Rate Falsch Negative

$$\frac{RP}{RP+FP} > \frac{RP}{\text{Bevölk.}} > \frac{FN}{FN+RN}$$

$$b. N x_1 < (FN + RN) \cdot x_2$$

c. Grenzwertbestimmung für $x_4 - x_3$ nach (1) (2)

5.4.0. Voraussetzungen für ein erfolgreiches Screening

5.4.1. Wahl einer "geeigneten" Krebserkrankung

Von großer Bedeutung für die Effektivität der Früherkennung ist die Wahl einer hinsichtlich Wachstumcharakteristik und Metastasierungsneigung geeigneten Krebserkrankung. Die infiltrative Proliferation der malignen Zellen sollte nämlich so langsam vorsichgehen, daß eine "erkennbare präklinische Phase" der Tumorerkrankung ohne schon erfolgte Mikrometastasierung besteht, da letztere eine endgültige Heilung - von wenigen Ausnahmen abgesehen - ausschließt.

Durch Wachstumsanalysen von fast 3000 Metastasen und Implantationsversuchen mit verschiedenen Malignomen (61) wurde beobachtet, daß das "Angehen" von Tumorzellen aus dem strömenden Blut ausschließlich vom Primärtumor oder seinem Lokalrezidiv aus erfolgt, und in "Schüben" vorsichgeht. So entstandene Tochtergeschwülste wachsen demnach nicht zügellos aufschießend, sondern nach festen, tumorspezifischen Gesetzmäßigkeiten, die von Histologie, Größe, Streufähigkeit und Transplantabilität der malignen Zellen abhängig sind, neben anderen unspezifischen Faktoren wie Immunitätslage, Blutviskosität und Strömungsverhältnissen.

Ausgehend von der für alle Tumorarten zutreffenden Beobachtung, daß Metastasen immer schneller wachsen als ihr Primärtumor (62), muß für das Hypernephrom im Vergleich zum Bronchial- und Mammarkarzinom eine sehr langsame Wachstumscharakteristik gelten, da häufig eine erkennbare klinische Symptomatik erst durch Lungen- oder Knochenmetastasen hervorgerufen wird bei schon sehr großem Primärtumor. Nach Pemsel (82) wird die Diagnose "Hypernephrom" derzeit erst bei einer mittleren Tumorgröße von 9.8 cm gestellt.

Die Implantationsversuche (61) ergaben, daß der Anteil pro-vozierter Metastasen beim Sarkom und Seminom mit 90 % am höchsten war. Für das operable Bronchial- und das Mamma-

karzinom ergaben sich Werte um 60 %, während das Hypernephrom mit 30 % die wenigsten Metastasen setzte.

Wegen seines langsamen Wachstums und der im Vergleich geringen Streuungneigung, bietet daher das hypernephroide Adenokarzinom der Niere, welches etwa 95 % aller Nierenmalignome ausmacht, günstige Voraussetzungen für die Anwendung einer onkologischen Filteruntersuchung.

Die diagnostisch empfindlichste Methode, die Nierenangiographie, stellt ein zu aufwendiges, invasives und kostspieliges Verfahren dar, als daß sie in der Früherkennung eingesetzt werden könnte.

Ganz anders sind die Verhältnisse beispielsweise beim Bronchialkarzinom: Hier ist die Röntgenthoraxaufnahme ein einfaches und spezifisches Verfahren, der erreichte Nutzen hinsichtlich einer Verbesserung der kurativen Therapie ist jedoch als minimal zu bezeichnen, denn dieser Tumor zählt zu den äußerst metastasierungsfreudigen Neoplasmen, bei welchem nach Diagnosestellung in 70 - 80 % nur noch palliativ vorgegangen werden kann. Dementsprechend niedrig liegt die Heilungsrate bei 10 - 15 %.

5.4.2. Erhöhung der Prävalenz durch Definition von Risikogruppen

Nach (72, 103) erfolgte eine Zusammenstellung bestimmter Erkrankungen und Symptome, bei denen in der Literatur eine Häufung maligner Neoplasien der Niere und ableitenden Harnwege beschrieben wurde.

Nierenkarzinom:

- Männer über 40 Jahre
- Polyglobulie, Polyzythämie
- Hydronephrose
- Prostatahypertrophie
- unklare Temperaturerhöhungen
- Pyurie
- Pyonephrose

- Nierencyste
- Hypercalcämie

Blasenkarzinom:

- Männer über 60 Jahre
- Raucher (3 x erhöhtes Risiko)
- Beruf in der Anilinverarbeitenden Industrie
- mehrjähriger Analgetikaabusus
- Zyklamät

5.4.3. Präselektion durch Testkombination

Eine weitere Möglichkeit, die diagn. Wertigkeit eines Screeningtests zu steigern, liegt in der Auswahl geeigneter Testkombinationen. Mehrere Tests können entweder sequentiell oder parallel kombiniert werden. Bei ersterem Vorgehen wird die Prävalenzerhöhung durch die erfolgte Präselektion in Abhängigkeit von der jeweiligen Empfindlichkeit sowie eine Reduktion der durchzuführenden Analysen erreicht. Der präd. Wert bleibt bei paralleler und sequentieller Anwendung gleich (23).

5.5.0. Epidemiologie der gesuchten Karzinome (Prävalenz)

5.5.1. Nierenkarzinom

-- Häufigkeitszunahme --

Nach Zollinger liegt der Anteil der Nieren-Ca bei 2 % aller Tumoren (116). Gegenüber den Malignomen spielen die benignen Nierentumoren mesenchymalen und epithelialen Ursprungs nur eine untergeordnete Rolle, da fast 90 % aller klinisch relevanten Nierentumoren infiltrierendes Wachstum zeigen.

Die Hauptgruppe stellen mit 80 % die epithelialen Geschwülste Hypernephrom und Adeno-Ca so wie das tubulär-

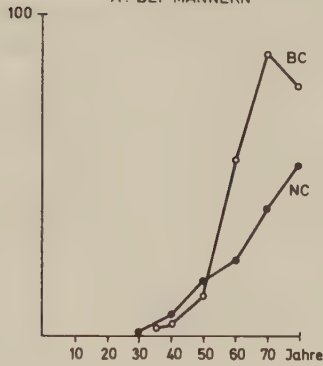
papilläre Ca (5 - 10 %) dar, wobei eine histologische Unterscheidung zwischen beiden ersteren mehr und mehr verlassen wird. Nach Poche (81) ist im Vergleich der Jahre 1908 - 1964 ein leichter Anstieg der Nieren-Ca für beide Geschlechter zu verzeichnen, wobei ein Geschlechtsverhältnis von 3 - 4facher Häufung für Männer besteht. Der Altersgipfel der Inzidenzrate liegt bei 60 - 69 Jahren (84).

In der neueren Literatur finden sich Hinweise auf eine weitere Zunahme speziell des papillären Ca des Nierenbeckens (64). Für Schweden wurde eine Zunahme pro Jahr von 3.6 % für Männer und 3.7 % für Frauen festgestellt (80). Besonders gravierend war die Steigerungsrate der Nierenbecken-Ca bei Frauen mit 11.2 %.

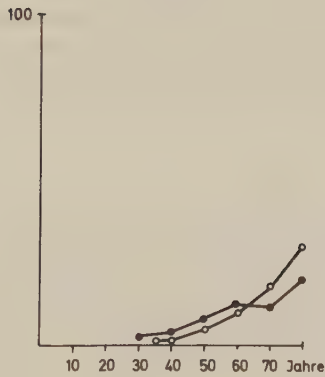
In diesem Zusammenhang ist der von schwedischen Autoren erstmals geäußerte Verdacht eines pathogenetischen Zusammenhangs zwischen Nierenbecken-Ca und Phenacetinabusus von großem Interesse (6). 1968 zeigte Bengtson in einer prospektiven Studie an 192 Patienten mit chronischer Pyelonephritis, daß nach einer mittleren Beobachtungsdauer von 5.3 Jahren über 10 % der Patienten mit Phenacetin-Abusus einen Tumor der ableitenden Harnwege entwickelt hatten, während in der Vergleichsgruppe ohne Abusus kein Malignom gefunden wurde. Daß es sich hierbei um ein weltweites Problem handelt, zeigte eine retrospektive Studie aus Australien: Taylor errechnete eine über 1000-fache Häufung von Nierenbecken-Ca bei Patienten mit Pyelonephritis im Vergleich zur Bevölkerung ohne Nierenerkrankung. Für Patienten mit Phenacetin-Nephropathie ergab sich eine 9000-fache Häufung der Karzinome (105). Auch in der Schweiz, USA und Kanada wurden ähnliche Beobachtungen verzeichnet. Bock fand für die BRD entsprechend dem vergleichsweise späten Einsetzen des Analgetikaabusus nach dem 2. Weltkrieg eine Zunahme des Urothel-Ca entsprechend der langjährigen Exposition erst ab 1970 (13).

Eine Schweizer Studie zeigte, daß Urotheltumoren nach Abusus auch dann gehäuft auftreten, wenn keine gleichzeitige

INZIDENZRATEN VON NIEREN- UND
BLASENKARZINOM PRO 100.000 ()
A. BEI MÄNNERN



B. FÜR FRAUEN



interstitielle Phenacetin-Nephropathie vorhanden ist. (Für das Züricher Sektionsgut wurde auch eine Häufung von Hypernephromen bei Patienten mit Abusus beschrieben (21)). Nach Dubach sterben von Patienten mit langfristigem Analgetika-Abusus nur 6 % an rein renalen Tubulusschäden, als vielmehr an malignen Tumoren (44 %). Demnach stelle der Abusus in unserer Gesellschaft zahlenmäßig ein bedeutsames Problem als Alkohol- und Nikotinmißbrauch dar (33). Angesichts einer chemischen Verwandtschaft zwischen dem aromatischen Amin Phenacetin und schon länger bekannten, industriellen Karzinogenen liegt die Vermutung nahe, daß frühestens nach 5 - 10, im Mittel aber 20 Jahren seit Beginn der Exposition vergehen müssen, bis urotheliale Karzinome entstehen. Hier scheint erst die Spitze eines Eisberges sichtbar zu werden. Die meisten frei erhältlichen Schmerzmittel sind Kombinationspräparate. Von den 10 meist verkauften Analgetika in der BRD enthalten 2 Phenacetin. Für die N-hydroxylierten Metabolite von Phenacetin und Paracetamol konnten karzinogene Eigenschaften im Tierexperiment eindeutig nachgewiesen werden (25, 87). Auch der aus Aminophenzon im sauren Milieu gebildete Metabolit Dimethylnitrosamin gilt als potentiell Karzinogen. Für ihn konnte an der Ratte eine Induktion von Nierentumoren aus dem proximalen Tubulusepithel gezeigt werden (43, 86).

- Wachstum -

Für die Entstehung des hypernephroiden Karzinoms wird eine dysontogenetische Entstehung aus Nierentubuli oder tubulären Adenomen diskutiert, wobei jeder Bereich der Nierenrinde Ausgangspunkt der Geschwulst sein kann. Das Wachstum erfolgt zunächst expansiv in einer bindegewebigen Kapsel, welche später infiltrativ in Richtung Nierenmark oder Nachbarorgane durchbrochen wird. Die Metastasierung erfolgt meist hämatogen via Nierenvenen zur Lunge (60 %), Skelett und Leber (30 %) oder in die kontralaterale Niere (24 %).

Dabei besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Größe und Metastasierung (60): Bei einer Größe unter 3 cm waren nur in 7 % der Fälle Metastasen nachweisbar, bei Tumoren über 10 cm jedoch in 84 %. Nach Pemsel liegt die mittlere Tumorgröße zum Zeitpunkt der Diagnosestellung derzeit bei 9.8 cm (82). Die Letalität im ersten Jahr nach Entdeckung und Nephrektomie liegt ab 10 cm Größe bei 60 %.

Angesichts der meist schon beträchtlichen Tumorgröße und unter Berücksichtigung der an Implantationsversuchen gewonnenen Erkenntnisse über die Geschwindigkeit des Metastasenwachstums (61) gilt für das Hypernephrom eine vergleichsweise späte Neigung zur Metastasenstreuung, die das Hypernephrom zu einer für die Früherkennung geeigneten Krebserkrankung werden läßt.

- Symptome -

Die "klassische Trias" Tumor, Hämaturie und Flankenschmerz stellen ein ausgesprochenes Spätsyndrom dar und wird nur in 10 % aller Fälle gefunden. Initialsymptom bei 76 % der Tumorträger bildet eine intermittierend oder auch nur einmalig auftretende Mikro- oder Makrohämaturie. Bis zur endgültigen Tumordiagnose vergehen jedoch häufig Zeiträume bis zu mehreren Jahren (60). Die Gründe hierfür liegen teils in einer Fehleinschätzung der unspezifischen Beschwerden mit unzureichender Abklärung durch den behandelnden Arzt, teils in einer beherrschenden Symptomatik durch eine benigne Begleiterkrankung. Bis zu 15 % der Hypernephrene maskieren sich hinter anderen nephro- und urologischen Krankheitsbildern, die gerade bei den Patienten mit höchster Tumorzinzidenz zwischen 60 - 70 Jahren ebenfalls eine hohe Prävalenz aufweisen (60, 103).

- Pyurie und Pyonephrose -

Nierentumoren können urographisch das Bild einer Pyonephrose imitieren, besonders bei polyzentrischem Wachstum

ohne auffällige äußere Konturveränderungen (5).

- Hydronephrose -

10 - 15 % aller Hypernephrome sollen eine Hydronephrose vortäuschen oder gleichzeitig mit ihr auftreten (28). Bei den Nierenbeckentumoren mit direkter mechanischer Störung des Harnabflusses liegt dieser Prozentsatz beträchtlich höher (60).

- erhöhte Temperatur -

30 - 50 % der Nierentumoren können wahrscheinlich aufgrund resoptiver Vorgänge über Monate hinweg Temperatursteigerungen vom intermittierenden oder kontinuierlichen Typ verursachen (30). Nierensarkome führen fast immer zu Fieber, bisweilen sogar zu septischen Temperaturen (5). Meist erfolgt hier eine Fehldeutung als Entzündung im Harntrakt, deren vergebliche Therapie wertvolle Zeit verstreichen läßt.

- Prostatahypertrophie -

Eine bekannte Prostataanamnese legt nahe, eine auftretende Hämaturie als Blutung aus gestauten Prostatavenen zu interpretieren (89). Böhne entdeckte urographisch unter 1100 Patienten mit Prostataadenomen in 10 Fällen einen unvermuteten Nierentumor (15).

- Nephrolithiasis -

Speziell die Nierenbecken-Tumoren verursachen häufig Harnabflußstörungen oder können durch die Bildung von Blutkoagel kolikartige Schmerzen verursachen. Auch ist in 80 - 100 % eine meist schmerzlose Mikro- oder Makrohämaturie nachzuweisen (60). Beide Symptome können leicht als zu einer

Nephrolithiasis gehörig fehlinterpretiert werden. Zudem bereitet der röntgenologische Nachweis des papillären Karzinoms mit seinem primär infiltrativen Wachstum und dem gleichzeitigen Auftreten von Steinen und entzündlichen Veränderungen in 25 - 60 % große Schwierigkeiten (58).

- Nephritis -

Auf eine interessante Häufung des Auftretens von urothelialen Karzinomen und einer chronischen, interstitiellen Nephritis, der "Balkannephritis", in bestimmten Endemiegebieten in Bulgarien und Jugoslawien weist Markovic hin (70). In den letzten 20 - 30 Jahren kam es in gewissen Regionen dieser Länder zu einer aufsehenerregenden Häufung von Nierenbecken-, Ureter- und Blasenkarzinomen mit einer Morbidität von 1:150 - 200 Bewohner. Über die Hälfte der Patienten wiesen gleichzeitig die Symptome einer Niereninsuffizienz infolge einer ätiologisch ungeklärten Nephritis auf. Diese kann sich noch bis zu 20 Jahren nach Aufenthalt in diesen Endemiegebieten manifestieren.

- Nephritis bei Analgetika-Abusus -

Johanson bezeichnet die chronische interstitielle Nephritis als prädisponierenden Faktor für die Tumorentstehung im Nierenbecken (51). Taylor beobachtete für Patienten mit Analgetika-Nephropathie eine 9000-fache Häufung von urothelialen Karzinomen im Vergleich zur übrigen Bevölkerung (105). Nach Dubach sterben 44 % der Patienten mit langfristigen Abusus an bösartigen Tumoren, jedoch nur 6 % an rein renalen Komplikationen (33).

- Pyelonephritis -

Taylor analysierte die Häufigkeit der Koinzidenz von Nierenkrankheiten und Urotheltumoren in Sydney von 1965 - 1969.

Er zeigte für Patienten mit Pyelonephritis eine 1000-fache Häufung im Vergleich zur übrigen Bevölkerung ohne Nierenerkrankung.

- Prognose -

Das wechselhafte Verhalten der Hypernephrome hinsichtlich Wachstumsgeschwindigkeit und Metastasierungsneigung erschweren eine prognostische Aussage (60). Unbehandelte Patienten versterben zumeist innerhalb des ersten Jahres. Einzelne Patienten überlebten jedoch bis zu 11 Jahren. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt bei nephrektomierten Patienten bei 35 - 40 %, die 10-Jahresrate bei 20 - 25 %. Durch additive Hochvoltbestrahlung prä- und postoperativ konnte eine zusätzliche Steigerung von 6 - 10 % erreicht werden.

5.5.2. Blasenkarzinom

- Häufigkeitszunahme -

Seit 1950 wird auf der ganzen Welt eine Häufigkeitszunahme des Harnblasenkarzinoms beobachtet (92). Besonders deutlich ist diese Entwicklung in den Industriestaaten Europas England, Dänemark und der BRD (100). In der DDR nimmt das Blasenkarzinom nach den Tumoren der Haut, Mamma, des Verdauungs- und Respirationstraktes den 5. Rang ein (72). Insgesamt entfallen 3 % aller bösartigen Tumoren auf das Harnblasenkarzinom, sein Anteil an den Krebstodesfällen beträgt 3 - 4 %.

- rasche Zunahme bei den Frauen -

Vergleichende Untersuchungen von Harnblasenbiopsien in der BRD in den Jahren 1972 - 1976 zeigten eine raschere Zunahme des Harnblasenkarzinoms, besonders bei den Frauen. Das Geschlechtsverhältnis Männer:Frauen sank von 3,4:1

auf 2.6:1 (96). In den letzten 5 Jahren nahm die Häufigkeit des Blasenkarzinoms im Biopsiegut um 67 % des Ausgangswertes von 1972 zu (96).

- Korrelation Malignitätsgrad und Alter -

Das Blasenkarzinom entwickelt sich vorwiegend in höherem Alter: über 80 % der Malignomträger sind älter als fünfzig Jahre, das Durchschnittsalter beträgt 65 Jahre (9). Da in der Tumorentstehung des Blasenkarzinoms Umweltfaktoren allgemein anerkannt sind, spricht die gestiegene Lebenserwartung und eine damit verbundene Exposition gegenüber weitverbreiteten Karzinogenen dafür, daß mehr Personen heute ihr Blasenkarzinom noch erleben (32).

Auch hinsichtlich des Malignitätsgrades zeigen sich deutliche Unterschiede in den einzelnen Altersgruppen. Karzinome mit hohem Malignitätsgrad sind wesentlich häufiger bei älteren Personen zu finden, während hochdifferenzierte Neoplasmen geringerer Progredienz häufig bei jüngeren Patienten gefunden werden (73, 96, 113). Daraus ergeben sich Ansätze für eine sinnvolle Anwendung von Früherkennungsmaßnahmen.

- Histologische Besonderheiten -

Die Malignität des Blasenkarzinoms wird in den angelsächsischen Ländern allgemein nach der von Broders angegebenen histologischen Einteilung in vier Grade vorgenommen, entsprechend dem Verhältnis differenzierter und undifferenzierter Zellen im Biopsiegut. Der Malignitätsgrad I entspricht der bei uns üblichen Bezeichnung "Papillom". Die Karzinomdiagnose wird dabei nicht vom Nachweis eines infiltrativen Wachstums abhängig gemacht (95).

Nach Literaturangaben ist in knapp der Hälfte aller Papillom-Patienten mit rezidivierendem Tumor mit einer malignen Entartung zu rechnen, in über 90 % schon beim ersten Rezidiv (9). Die Zeitspanne kann dabei zwischen 3 Monaten

und mehreren Jahren schwanken.

Sehr sorgfältige Untersuchungen am Blasenkarzinom zeigten, daß der Malignitätsgrad an ihrer Oberfläche am geringsten ist (60). In hohem Prozentsatz stimmten histologische und zelluläre Klassifizierung nicht überein. Es scheint, als ob die Tumoren im Verlauf ihrer Infiltration tieferer Blasenwandschichten ihren histologischen Charakter veränderten. Diese Besonderheit histologischen Verhaltens wurde auch als "Multipotentialität" des Blasenkarzinoms bezeichnet (60).

Die Stadieneinteilung unter Berücksichtigung der progressiven Proliferation wird heute nach der Einteilung nach Jewett-Marshall-Whitmore vorgenommen. Mit zunehmender Infiltration tieferer Wandschichten verschlechtert sich die Prognose (60).

Stadium		Therapie	5-J-ÜLZ
T _{1S} -T ₁	O - A	Elektroresektion	80 %
T ₂	B ₁	Segmentresektion Cystektomie	70 % 53 %
T ₃	B ₂ -C	rad. Cystektomie + Chemotherapie + Radiatio + Bestrahlung	18 % 41 %
T ₄	D	rad.Cystektomie	4 %

Eine scharfe Grenze der Heilbarkeit liegt offenbar bei Tumoren mit fehlender Invasion tieferer Wandschichten mit Beteiligung von höchstens 1 - 2 regionären Lymphknoten. Bis B₁ steht der relativ geringe therapeutische Aufwand durch eine Elektroresektion in guter Relation zu den Heilerfolgen. Als Besonderheit und häufige Ursache von Fehleinschätzungen des Tumorstadiums ist die frühe submuköse Invasion infolge eines gut ausgebildeten lymphatischen Abflußsystems in alle Schichten der Blasenwand (114).

Für die Frühform des Blasenkarzinoms, die Papillome, gilt,

daß ihre maligne Entartung bei multiplem Auftreten signifikant höher liegt als bei singulärem Vorkommen (66).

- Koinzidenz mit anderen malignen Erkrankungen -

In 20 - 30 % der Fälle tritt das Blasenkarzinom zusammen mit einem Tumor der oberen Harnwege auf (60). Diese Tatsache bedeutet, daß die erfolgreiche Resektion eines Papilloms nicht von der ständigen Kontrolle auch des oberen Harntraktes entbindet.

Lerman fand bei seinen Untersuchungen an 125 Patienten mit Blasenpapillomen auch eine erhöhte Häufigkeit von Karzinomen in anderen Organen als Blase und Ureter (21 %) gleichzeitig oder nach dem Auftreten des Pailioms. Dieser Prozentsatz stieg sogar auf 34 % nach 5-jähriger Kontrolle. Dabei entwickelten mehrere Patienten bis zu 3 verschiedene, zusätzliche Tumoren bei bestehendem Blasenkarzinom. Für diese Beobachtung liegen weitere Literaturhinweise vor (110). Da keiner der Patienten mit Chemotherapie oder Bestrahlung behandelt worden war, fehlen bis jetzt plausible Deutungen dieses Phänomens.

- Symptome -

Typische Frühsymptome fehlen beim Blasenkarzinom ebenso wie beim Hypernephrom. Häufig werden Beschwerden über suprapubische Schmerzen als "Zystitis" fehlgedeutet (30 %). Eine fortschreitende Stenosierung eines Ureterostiums mit Ausbildung einer Hydronephrose gehören ebenso wie Ödeme im Genitalbereich oder an den unteren Extremitäten zu den Spätsymptomen.

Bei 80 % der Patienten stellt eine meist schmerzlose Hämaturie, die intermittierend auftreten kann, das Initialsymptom dar. Gerade wegen einer fehlenden Beeinträchtigung des Wohlbefindens und das gehäufte Auftreten in Zusammenhang mit urologischen Vorerkrankungen führt zu einem be-

trächtlichen Aufschub der Diagnosestellung um durchschnittlich 9 Monate (60). Bei 50 % der Patienten mit infiltrierend wachsendem Karzinom bestanden diskrete Symptome schon länger als 1 Jahr. Diese zeitliche Verzögerung - auch durch den Arzt - macht verständlich, daß ca. 20 % aller Tumorträger bei der ersten Untersuchung als inoperabel zu betrachten sind. Lerman konnte an 125 Patienten mit Blasenpapillom (Stadium 0 nach Jewett oder $T_{1S}^{NO}M_0$) zeigen, daß in 90 % eine schmerzlose Hämaturie das führende Symptom war (66).

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß der Nachweis von Blut im Urin, entsprechend einer hohen Empfindlichkeit von 80 - 90 % bei den Frühformen eine sinnvolle Maßnahme zur Früherkennung des Blasenkarzinoms darstellen kann. Andererseits nimmt gerade die für Screeninguntersuchungen maßgebliche Spezifität für die Zielgruppen über 45 Jahren sehr niedrige Werte wegen der zunehmenden Polymorbidität an.

Der Grad und die Häufigkeit des Auftretens von Hämaturie erlauben keine Rückschlüsse auf die Größe des Blasentumors (60).

- Diagnostik -

Die wichtigste diagnostische Maßnahme zur Abklärung jeder Makrohämaturie stellt die Zystoskopie dar. Sie gibt Aufschluß über Lokalisation, Zahl, Größe und exophytisches Wachstum. Zur Diagnosesicherung erfolgt die Entnahme von Probeexcisionen aus möglichst tiefen Wandschichten und der Tumorumgebung. Die Urinzytologie stellt nur eine ergänzende Maßnahme dar. Auf ihren Stellenwert in der Früherkennung soll unter 5.7.1. näher eingegangen werden.

5.5.3. Prostatakarzinom

- Altersverteilung -

Das Prostatakarzinom stellt eine Erkrankung des höheren Mannesalter dar mit sprunghafter Inzidenzzunahme bei den über Fünfzigjährigen. Insgesamt macht die Gruppe der 65- 75-jährigen die Hälfte aller Tumorfälle aus. In der BRD ist das Malignom der Prostata die dritthäufigste Krebstodesursache des Mannes. In letzter Zeit war eine deutliche Zunahme der Morbidität zu verzeichnen, wobei unklar bleibt, ob es sich dabei um eine echte Zunahme oder nur um eine bessere Erfassung dieses Neoplasma durch Intensivierung der Früherkennungsmaßnahmen und raschere invasive Abklärung mittels Feinnadelpunktion handelt (60).

- Histologie -

95 % aller Prostata-Malignome sind Adenomkarzinome, deren zunehmender Entdifferenzierungsgrad positiv mit Infiltrationsneigung und höherem Alter des Tumorträgers korreliert. Es handelt sich um einen sehr langsam wachsenden Tumor, dessen Latenzzeit bis zur klinischen Manifestation zwanzig Jahre und mehr betragen kann (60).

Nach Alken weisen ein Viertel aller Männer über 50 Jahre "ruhendendes" Karzinomgewebe in der Prostata auf, mit zunehmendem Alter steigt die Anzahl dieser Befunde auf 50 % der 70jährigen, bei den über 80jährigen sogar auf 80 - 90 % der Autopsiefälle (36). Nur 10 % davon werden klinisch durch infiltratives Wachstum bedeutsam (12).

Der enormen Häufigkeit dieses "Pathologenkrebses" oder T₀ nach UICC steht eine 1000 - 340 fach geringere Mortalität in der Altersgruppe der 30 - 90jährigen gegenüber. Klinisch bedeutsam ist, daß es sich bei diesen Inzidentalkarzinomen angeblich nicht um Frühformen des infiltrativen Tumor handelt, sondern diese eigenen Gesetzmäßigkeiten fol-

gen (95). Allerdings läßt sich eine histologische Unterscheidung zu dem am häufigsten auftretenden, hochdifferenzierten Adenokarzinom nicht treffen. Hieraus erklärt sich die therapeutisch eher abwartende Haltung nach der histologischen Diagnose "hochdifferenziertes Prostatakarzinom" (31, 95). Demgegenüber steht die Aussage von Alken (3), daß diese ruhende Krebsanlage in der Prostata zu jedem Zeitpunkt in aktives Wachstum übergehen könne.

Für die Beziehung zum Lebensalter der Patienten gilt, daß die frühen, weniger bösartig verlaufenden Stadien in jeder Altersklasse weit überwiegen, und die Tumoren mit hoher Wachstumspotenz relativ selten sind (31). Dies ist für die Bedeutung von Krebsvorsorgeuntersuchungen von ebenso großer Relevanz wie die Tatsache, daß im Stadium $T_0N_0M_0$ und $T_1N_0M_0$ sowohl bei abwartender Haltung mit fortlaufenden Kontrollen die gleichen 5-J-Überlebenszeiten von 90 % erzielt werden, als mit eingreifenden Maßnahmen wie der totalen Prostataektomie (71).

- Lokalisation -

97 % aller Karzinomknoten liegen peripher, in 80 % in den dorsalen und lateralen Drüsenanteilen. In 80 % sind Tumornester beidseits und in 85 % multifokal vorhanden. Das infiltrative Wachstum erfolgt lokal in die Urethra und den Blasenboden, lymphogen häufig über die paraprostatistischen in Richtung para-aortaler Lymphknoten.

- Diagnose -

Bedingt durch die fehlende Zuordnungsmöglichkeit zwischen histologischem Befund und infiltrativem Wachstum sind die Frühstadien asymptomatisch. Selbst weit fortgeschrittene Tumoren verursachen oft keine Beschwerden. Erste subjektive Erscheinungen beruhen auf Störungen der Blasenentleerung, die jedoch oft einer vermeintlich benignen Hypertrophie

zugeordnet werden. Sind Symptome wie Dysurie, Nykturie, Pollakisurie und "Lumbalgien" vorhanden, so handelt es sich meist um Spätstadien. Die Verdachtsdiagnose wird mittels digitaler Palpation gestellt, die histologische Feststellung erfolgt durch eine transperineale oder rektale Stanzbiopsie, zytologisch durch die transrektale Feinnadelbiopsie.

5.6.0. Kritische Wertung der Urincholesterin-Messung

5.6.1. Präselektion durch Lebensalter

Die Cholesterinmessung im Urin an 818 Patienten ohne Altersbeschränkung, die wegen verschiedener internistischer Erkrankungen zur stationären Aufnahme kamen, erbrachte testpositive Resultate in 4.8 % ($n = 39$) bei einer Trenngrenze von 5.0 mg TC pro 24-h und in 9.4 % ($n = 77$) bei einem Grenzwert von 3.0 mg TC pro 24-h (2s-Bereich). Es fand sich kein signifikanter Geschlechtsunterschied.

Anders als in früher an Normalkollektiven erhobenen Befunden, zeigte sich eine Zunahme der Häufigkeit erhöhter TC-Exkretion im Alter. Bei den Männern lag der Häufigkeitsgipfel in der Gruppe der 70 - 79jährigen. Bei den Frauen fand sich eine biphasische Häufigkeitsverteilung mit einem ersten Gipfel bei den 30 - 39jährigen, und einem zweiten bei den 60 - 69jährigen.

Dieser Befund läßt sich als Summationskurve geschlechts- als auch altersspezifischer Häufigkeitsverteilungen von Erkrankungen des Urogenitaltraktes erklären, welche als primäre Nephro- bzw. Uropathie mit unterschiedlichem Ausmaß einer TC-Exkretion, oder im Gefolge der mit dem Lebensalter zunehmenden Erkrankungen anderer Organsysteme mit sekundärer Beteiligung der Niere und ableitenden Harnwege imponieren.

Dies wird belegt durch Ergebnisse des im Mai 1977 vom Statistischen Bundesamt durchgeführten Mikrozensus über den

"Krankenstand" in der Bevölkerung, worin eine positive Korrelation zwischen chronischen Erkrankungen der Harnwege und zunehmendem Alter festgestellt wurde. Auch leiden Frauen insgesamt häufiger an chronischen Harnwegserkrankungen, in der Gruppe der unter Vierzigjährigen weisen sie sogar eine fünf-fache Morbidität im Vergleich zu gleichaltrigen Männern auf. Von besonderem Interesse für die Aussagekraft von Filteruntersuchungen an großen Bevölkerungsgruppen sind annähernd genaue Schätzungen über die Morbidität der gesuchten Krebserkrankungen. Da sich die in der BRD vorhandenen Prävalenzraten an autoptisch erhobenen Sterblichkeitsziffern orientieren, die Letalität aber bei relativ langsam proliferierenden Tumoren wie Hypernephrom und mehr noch Prostatakarzinom wesentlich geringer ist als die Zahl der tatsächlich Erkrankten, ergeben sich für die Früherkennung wichtige Prävalenzverschiebungen in Richtung höherer Werte. Aus diesem Grunde wurden den hier angestrebten Überlegungen Inzidenzraten aus der DDR zugrunde gelegt, weil dort seit Jahren ein nach skandinavischem Muster eingerichtetes, zentrales Krebsregister geführt wird. Dieses Zahlenmaterial erscheint aus geographischen und ethnischen Gründen am ehesten auf die Verhältnisse in der BRD anwendbar (8).

Nach diesen epidemiologischen Häufigkeitsverteilungen von Malignomen der Niere, Blase und Prostata steigt deren Morbiditätsrate mit zunehmendem Alter stark an, mit einem relativ hohem Sprung in der Gruppe der 39 - 49jährigen Männer auf eine Vielfaches von 8.8 beim Hypernephrom und von 4.7 beim Blasenkarzinom. Das Prostatakarzinom ist in dieser Altersstufe mit 1:43.500 sehr viel seltener als das Blasenkarzinom mit 1:9600 und das Hypernephrom mit 1:10800. Daher erscheint es als sinnvoll, eine Altersgrenze ab 40 Jahren für Screeningvorhaben nach diesen Tumoren zu wählen. Bei den Frauen könnte diese Altersgrenze eher nach oben verschoben werden, da ein relativ starker Anstieg, nämlich um das 2.6-fache beim Nierenkarzinom und das 4.0-

fache beim Blasenkarzinom zwischen der Gruppe der 40 - 50jährigen erfolgt.

Zur Vereinfachung wurde für Screeningzwecke eine einheitliche Altersgrenze von 40 Jahren gewählt, da "Screening-erfolge" bei jüngeren Frauen, entsprechend einer geringeren natürlichen Absterberate in diesen Jahrgängen stärker ins Gewicht fallen.

Durch diese Altersbeschränkung kann eine schon beträchtliche Erhöhung der Prävalenz erzielt werden: Die Häufigkeit des Nierenkarzinoms stieg von 1:10.400 für alle Altersstufen auf 1:3200 bei den über vierzigjährigen Männern, bei den Frauen von 1:14.000 auf 1:6800. Beim Blasenkarzinom stieg die Prävalenz von 1:5800 auf 1:1900 für Männer über 40 Jahren und von 1:15.600 auf 1.6600 für Frauen.

Tab. (10): Inzidenzrate maligner Neubildungen pro 100.000 nach Altersgruppen,
1965 - 1969, GDR (§)

Alter (Jahre)	0-9	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	über 80
Niere									
Männer	0.5	-	-	0.9	7.9	17.8	31.7	40.5	54.2
Frauen	0.5	-	-	2.5	3.7	9.5	14.4	25.2	20.2
Blase									
Männer	-	0.4	0.3	1.5	7.1	19.5	67.2	86.2	77.7
Frauen	-	-	-	0.6	2.0	6.9	17.1	18.8	30.8
Prostata									
Männer	-	-	0.2	-	1.2	16.1	92.6	269.4	388.5

Tab. (11): Inzidenzraten der häufigsten Malignome pro 100.000 Männer

gesamt		40-Jährige		50-Jährige		60-Jährige		70-Jährige	
1	Bronchus	118.6	1 Haut	31.1	1 Bronchus	113.2	1 Bronchus	417.1	1 Bronchus
2	Magen	48.9	2 Bronchus	16.0	2 Haut	75.5	2 Magen	128.4	2 Magen
3	Haut	46.9	3 Magen	13.2	3 Magen	51.0	3 Haut	114.3	3 Haut
4	Prostata	34.1	4 Colon	10.4	4 Niere	18.0	4 Prostata	66.6	4 Prostata
5	Colon	18.0	5 Niere	6.6	Rectum		5 Blase	56.6	5 Rectum
6	Rectum	17.4	6 Blase	3.8	5 Blase	15.0	6 Colon	47.1	6 Blase
7	Blase	17.2	Rectum		Colon		7 Rectum	39.5	7 Colon
8	Pankreas	10.1	Pankreas		6 Pankreas	14.3	8 Pankreas	33.0	8 Pankreas
9	Niere	9.6	Testes		7 Hirn	11.2	9 Niere	24.2	9 Niere
			Leber		8 Prostata	9.2			

Tab. (12): Inzidenzraten der häufigsten Malignome pro 100.000 Frauen

gesamt	40-Jährige			50-Jährige			60-Jährige			70-Jährige		
1 Mamma	67.2	1 Mamma	60.3	1 Mamma	102.4	1 Mamma	131.0	1 Haut	169.4			
2 Haut	41.4	2 Gyn	60.2	2 Gyn	72.9	2 Haut	65.5	2 Mamma	136.4			
3 Magen	38.0	3 Haut	20.7	3 Haut	48.0	3 Gyn	58.9	3 Colon	94.3			
4 Gyn	36.5	4 Colon	9.1	4 Bronchus	19.3	4 Magen	53.0	4 Gallenbl.	88.9			
5 Colon	25.2	5 Rectum	7.8	5 Magen	18.1	5 Bronchus	44.2	5 Rectum	67.3			
6 Rectum	24.2	6 Bronchus	6.5	6 Rectum	17.6	6 Gallenbl.	32.5	6 Gyn	58.1			
7 Gallenbl.	21.9	7 Hirn	5.8	7 Colon	15.8	7 Rectum	30.9	7 Pankreas	40.2			
8 Pankreas	10.1	8 Gallenbl.	5.2	8 Hirn	12.9	8 Colon	29.6	8 Blase	19.8			
9 Hirn	7.4	Magen		9 Gallenbl.	9.4	9 Niere	13.3	9 Niere	13.2			
10 Niere	7.0	9 Hodgkin	2.6	10 pankreas	8.2	10 Blase	10.4					
		10 Niere	1.9	11 Niere	7.6							
		11 Blase	1.3	12 Blase	5.3							

Durch den Ausschluß aller zu Beginn der Studie schon bekannter Malignome, konnte eine niedrige Prävalenz simuliert werden. Sie lag jedoch noch immer um das 20-fache höher als in der Normalbevölkerung, da es sich um Personen mit subjektiven Beschwerden handelte, die von sich aus den Gang zum Arzt und damit abklärender Diagnostik angetreten hatten. Die Präselektion durch gezielte Zuweisung entsprechend den Schwerpunkten einer Abteilung spiegelt sich im Fehlen von urologischen Malignomen der Blase und Prostata wider.

Bei der TC-Bestimmung an 595 Patienten über 40 Jahren wurden bei den 276 untersuchten Männern in 4.3 % ($n = 12$) erhöhte Meßwerte über 5.0 mg pro 24 h gefunden. Davon lag in einem Fall ein hypernephroides Karzinom vor. Bei einer Berücksichtigung des 2s-Bereiches wurde ein weiteres Hypernephrom entdeckt, und 19 positive Testresultate erhöhten den Anteil der Falsch Positiven. Der Ca-Anteil betrug 6.5 %. Ausgehend von einer Prävalenz von 2:276 konnte durch die TC-Bestimmung eine Anreicherung auf 1:12 (3 s) bzw. 1:16 erreicht werden.

Bei den Frauen ($n = 319$) konnte kein Malignom der Niere oder Blase entdeckt werden, da in einem Verdachtsfall keine abklärende Diagnostik wegen Noncompliance der Patientin durchgeführt werden konnte.

Da sich in dem überprüften internistischen Krankengut zufällig keine Blasen- und Prostatakarzinome befanden, konnte über die Wertigkeit der TC-Messung in der Früherkennung dieser Tumoren keine Aussage getroffen werden.

Ein hypothetisches- weil nicht in allen 595 Fällen ganz korrekt ausgeschlossen werden konnte, ob nicht doch noch ein gesuchtes Malignom vorhanden ist - Zahlenbeispiel soll anhand einer Kontingenztafel dieses Ergebnis für eine Trenngrenze von 5.0 mg pro 24 h verdeutlichen:

	Malignom ⁺	Malignom ⁻	n
Test ⁺	1	11	12
Test ⁻	1	263	264
n	2	274	276

$$\text{Richtig Positive: } \frac{1}{2} = 0.50$$

$$\text{Falsch Positive: } \frac{11}{276} = 0.04$$

$$\text{Likelihood ratio (Mutmaßlichkeit eines pos. Resultats)} \\ = \frac{RP}{FP} = \frac{0.5}{0.04} = 12.8$$

Chance für Vorliegen des Tumors vor dem Test (= Prävalenz) = 1:3.200 = 0.0003

$$\text{Chance daß bei pos. Test Tumor vorliegt} = \text{Chance}_{\text{post}} \\ = \text{Chance}_{\text{prae}} \times \text{Lr} = 0.0003 \times 12.8 = 0.004$$

$$\text{präd. Wert des pos. Tests: } \frac{\text{chance}_{\text{post}}}{\text{chance}_{\text{post}} + 1} = 0.004$$

Bei Anwendung der TC-Bestimmung an 20.000 männlichen Personen ohne subjektive Beschwerden und Lebensalter über 40 Jahre wären also 1000 Testpositive (Rate ungefähr 5 %), in 4 Fällen könnte dann ein Hypernephrom gefunden werden. Selbst für eine diagn. Empfindlichkeit von über 95 % läßt sich durch gleichzeitigen Anstieg der Falsch Positiven auf 10.5 % keine Steigerung des prädiktiven Wertes mehr erreichen.

Mit einem präd. Wert von 0.39 % des pos. Tests bei Männern, liegt die TC-Messung in der Diagnostik der Nierentumoren etwas über dem des Mikrohämaturie-Nachweises mit 0.33 % (5.8.1.).

Aus diesem Grunde ist die TC-Bestimmung als Screeningmethode für das NC an, nur durch das Lebensalter vorselektierten Personen, nicht zu empfehlen, da sein präd. Wert schon für Männer ähnlich niedrige Werte wie die Mikrohämaturie-

Testung annimmt, und für Frauen, entsprechend der wesentlich geringeren Prävalenz der NC noch geringere Werte zu erwarten sind.

Da die Urincholesterin-Bestimmung methodisch, selbst bei weitgehender Automatisierung der Gaschromatographie doch wesentlich aufwendiger als der einfache Urinstix ist, rechtfertigt der nur unwesentlich höhere prädiagnost. Wert bei annähernd gleicher Anzahl von Testpositiven (M 5 %; TC 4.6 %), keinen Einsatz als alleiniger Screeningtest, noch kann die TC-Messung den Mikrohämaturie-Nachweis ersetzen.

5.6.2. TC-Messung am durch Lebensalter und Mikrohämaturie vorselektionierten Patientengut

Da in früheren Arbeiten (53) eine brauchbare diagnostische Empfindlichkeit der TC-Messung schon für die Frühformen der Malignome des ableitenden Harntraktes gefunden worden sind (PC 52 %; NC 56 %; BC 68 %), interessierte im folgenden die Fragestellung, ob an einem durch Lebensalter und einem einfachen, nicht aufwendigen Vortest eine Verbesserung der Frühdiagnostik von NC, BC und PC zusammen durch Einsatz der TC-Messung als Zweittest erreicht werden könnte. Als einfach durchführbarer Vortest bietet sich der Nachweis von okkultem Blut im Urin an, da dieser schon seit Jahren in der offiziellen Krebsvorsorge etabliert ist, und über seine Anwendung Zahlenmaterial von der Kassenärztlichen Vereinigung veröffentlicht wurde (99).

An 190 Patienten mit unterschiedlichem Grad von Erythrocyturien wurde eine mögliche Korrelation mit dem TC-Meßwert überprüft. Dabei fand sich in dem untersuchten Größenbereich weder für das internistische, noch für ein nephro-urologisches Kollektiv ein signifikanter Anstieg des TC-Mittelwertes mit der Zahl der Erythrocyten im Sediment (4.2.1.).

Für das Verhalten des Urincholesterins beim Auftreten von Makrohämaturie, d.h. mehr als 4.5×10^3 Ery pro 1mm^3 Urin

wurde schon früher eine Beeinflussung festgestellt und diese Proben nicht in diese Studie aufgenommen.

Um eine Aussage über die Häufigkeit des Auftretens von Mikrohämaturie beim NC, BC und PC treffen zu können, wurde an 180 Tumorpatienten mit histologisch gesicherter Diagnose vergleichende Messungen von TC und Mikrohämaturie durchgeführt (4.2.7.).

Dabei ergab sich eine diagnostische Empfindlichkeit des quantitativen Blutnachweises im Urin von 44.7 % für das NC, 54.0 % für das BC und 62.1 % für das PC.

In der Literatur werden für das Hypernephrom und das BC eine Häufigkeit von 80 % für das Auftreten von Blut im Urin angegeben (60). Hierbei wurde allerdings nicht zwischen Mikro- und Makrohämaturie unterschieden. Da Probanden mit einer makroskopisch sichtbaren Harnblutung sowieso alsbald einer diagnostischen Zystoskopie unterzogen werden sollten, sind diese Fälle für eine Screeningvorhaben nicht von Interesse. Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Empfindlichkeit des Mikrohämaturie-Nachweises läge in seiner mehrmaligen Anwendung, da für die gesuchten Malignome ein intermittierendes Auftreten typisch ist. Auch der kostenmäßige Aspekt einer öfteren Durchführung bei Risikogruppen wäre wegen der einfachen Anwendung des Urinstix durchaus zu vertreten, wenn sich durch Anwendung eines empfindlicheren Folgetests die Anzahl von Falsch Positiven reduzieren liesse.

Doch liegt auch die, mit nur einmaliger Testung erreichte Empfindlichkeit des Mikrohämaturie-Nachweises mit durchschnittlich 54 % für alle drei Karzinome des Urogenitaltraktes noch recht günstig, und läßt diese Methode zur Präselektion für eine nachfolgende TC-Messung geeignet erscheinen.

Bei den 139 Männern über 40 Jahre mit mindestens einmaligem Nachweis einer Mikrohämaturie konnte bei genügend niedrig gewählter TC-Konzentration bis 0.3 mg im Morgenurin eine

maximale Empfindlichkeit von 92.3 % erreicht werden, d.h. 12 von 13 Ca wurden entdeckt. Die Spezifität sank entsprechend (4.3.2.) auf 71.4 %, der prädiktive Wert des pos. Tests lag für die Prävalenz von 9.4 % bei 25 %, d.h. von 10 pos. Testresultaten hatten 4 tatsächlich ein Malignom. Der Anteil Falsch Positiver lag mit 28.6 % sehr hoch und ließ zusammen mit der niedrigen Likelihood ratio (diagnostische Relevanz der Symptome M^+ ; TC 0.3 mg) diese Trenngrenze als ungeeignet erscheinen (4.3.3.).

Erfolgte für die gleiche niedrige Trenngrenze eine Berechnung dieser diagnostischen Parameter ohne Berücksichtigung des Prostatakarzinoms, so ergab sich eine geringfügige Verbesserung: Die Empfindlichkeit stieg auf 100 %, die Spezifität auf 74 % und die Lr erreichte 3.8. Der Anteil Falsch Positiver sank auf 26.5 %, bleibt damit aber für ein Screeningvorhaben noch immer zu hoch. In diesem hohen Prozentsatz spiegelt sich allerdings ein - durch die Kliniksituation bedingter - erhöhter Anteil von nephro- und urologischen Erkrankungen (19.4 %) sowie anderer nicht gesuchter Malignome und Hämoblastosen (14.4 %) wider.

Schon früher wurde darüber berichtet, daß es im Verlaufe der verschiedensten malignen Erkrankungen zu Veränderungen im Sinne einer "Immunnephritis" mit erhöhter Permeabilität der Basalmembran kommt, bei Hämoblastosen in bis zu 20 % aller Fälle. Bei ähnlichen Nephritiden mit leichten Nephrotischen Syndromen kommt es in 40 - 70 % zur Erhöhung von Cholesterin im Urin.

Wird die Trenngrenze mit 4.0 mg im Morgenurin relativ hoch angesetzt, so bleibt die Zahl der Falsch Positiven mit 3.2 % für alle drei gesuchten Karzinome, und mit 2.9 % für das BC und NC sehr klein. Die Spezifität bleibt mit 96 - 97 % sehr hoch. Allerdings können nur 46 - 50 % aller gesuchten Neoplasmen entdeckt werden.

Als Trenngrenze mit der günstigsten Konstellation bietet sich die Konzentration von 1.0 mg an, da hier die Empfind-

lichkeit mit 70 % genügend hoch ist. Sie übertrifft damit diejenige des Mikrohämaturie-Nachweises (45 - 55 %) (97), des Haemocult (50 - 60 %) (97), und der digitalen, rektalen Palpation mit 30 - 50 % (31). Auch die Spezifität ist mit 87 - 88 % sehr hoch. Der hohe Anteil Falsch Positiver bis 12.6 % muß im Zusammenhang mit den hohen Prävalenzen der verschiedenen, ebenfalls zu erhöhter Urincholesterinkonzentration führender Krankheiten gesehen werden (109) und ließe sich bei breiterer Anwendung erheblich reduzieren. Der präd. Wert (Prävalenz 7.4 bis 9.4 %) ist mit 31 - 36 % recht hoch, d.h. daß von 10 Probanden mit den Symptomen M^+ und TC 1.0 mg drei tatsächlich ein gesuchtes Ca aufweisen würden. Die "Lr" oder "diagn. Relevanz dieser Symptomenkonstellation beträgt 5.9, d.h. diese Patienten zählen mit einer Wahrscheinlichkeit von 6:1 zu den Tumorträgern.

5.6.3. Modell einer kombinierten Anwendung der Mikrohämaturie-Testung und der Urincholesterin-Bestimmung (sequentiell) in der NC- und BC-Früherkennung

Um die Anwendung der Urincholesterin-Bestimmung nach Vor-testung durch einen positiven Nachweis von okkultem Blut im Urin mit den derzeit in der Krebsfrüherkennung etablierten Maßnahmen vergleichen zu können, wurde unter Verwendung von Angaben der Kassenärztlichen Vereinigung zur Krebsvorsorge von 1977 (115) diese Ergebnisse an einem Modell veranschaulicht.

Tab. 13 zeigt die Anwendung bei Männern über 40 Jahre, Tab. 14 verdeutlicht das Ergebnis bei über dreißigjährigen Frauen.

Den Häufigkeitsberechnungen über die gesuchten NC und BC wurden Inzidenzraten aus der DDR zugrunde gelegt, weil dort, infolge der Existenz eines offiziellen Krebsregisters, genauere Angaben über die Prävalenz der gesuchten Tumoren vorhanden sind. Allerdings wurde keine Altersstandardisierung anhand einer Sterbetafel durchgeführt. In der BRD sind nur Letalitätsangaben zu den einzelnen Tumoren verfü-

bar, und die Hochrechnungen, die von den in der Vorsorge tatsächlich entdeckten Tumoren ausgehen, erscheinen wegen der unbekannten Anzahl nicht entdeckter Neoplasmen (Falsch Negativer) als zu niedrig. 1977 wurden bei Männern 15.9 und bei Frauen 3.3 pro 100.000 Malignome des Harntraktes gefunden (99).

Werden diese tatsächlich entdeckten Karzinome der Anzahl möglicherweise auffindbarer Tumoren gegenübergestellt, so können nur etwa 20 % davon bei Männern und 15 % bei den Frauen durch die gegenwärtigen Vorsorgemaßnahmen erkannt werden. Als wesentlicher Faktor in der Praxis der Früherkennung erscheint die Tatsache, daß der Person des Arztes große Bedeutung zukommt. So wurden 1977 nur etwa 0.05 % aller Untersuchten und angesichts der Häufigkeit von okkultem Blut im Urin nur ungefähr 5 % der Testpositiven einer weiterführenden Diagnostik zugeführt.

Der prädiktive Wert der Mikrohämaturie lag nach Präselektion durch den Arzt bei 4.2 % für Männer und 0.7 % für Frauen.

Die Zahl möglicher Tumorentdeckung wird durch die diagn. Empfindlichkeit des Vortests limitiert. So lange dieser Test billig und einfach praktikabel ist, läßt sich dieses Vorgehen rechtfertigen, da ein Auffinden sämtlich vorhandener Tumoren im Sinne der Begrenzung durch die entstehenden Kosten utopisch ist.

Da die Mikrohämaturie jedoch eine nur geringe Spezifität aufweist (19), fungiert gegenwärtig der Arzt als Selektor, welcher je nach Beschwerdesymptomatik oder weiterer Verdachtsmomenten den Probanden einer weiteren Abklärung zuführt. In diesem Fall handelt es sich nicht mehr um eine Screeninguntersuchung, da die gesuchten Malignome nachweislich (60) erst sehr spät subjektive Beschwerden verursachen und dann meist schon weiter fortgeschritten sind. Die diagnostische Empfindlichkeit des Arztes kann mit 20 - 30 % veranschlagt werden (Tab. 13).

Daher erscheint es als sinnvoll, nach der Durchführung des Mikrohämaturie-Tests mit gleichzeitiger Prävalenz-

erhöhung die Urincholesterin-Messung mit einer diagnostischen Empfindlichkeit von 70-75 % nachzuschalten. Zusammen mit der Kontrolle testnegativer Befunde durch den Arzt könnte der Anteil entdeckter Karzinome bei Männern von 20 auf 48 % und bei Frauen von 14 auf ebenfalls 48 % erhöht werden (Tab. 14).

Bei den obenaufgeführten Angaben wurde das Prostatakarzinom wegen der Häufigkeit seiner histologischen Feststellung, seinen in 90 % sehr benignen Proliferationstendenzen und seiner geringen Relevanz in der für die Krebsfrüherkennung interessanten Jahrgängen nicht berücksichtigt (5.5.3.). Es könnte jedoch zusätzlich in dem durch erhöhte TC-Exkretion auffälligen Personenkreis mit einer Empfindlichkeit von 60 % entdeckt werden (4.2.2.).

Um diese Verbesserung der Tumorerkrankung in der Vorsorge von 28 - 34 % gewährleisten zu können, wäre eine TC-Bestimmung bei allen positiven Mikrohämaturiefällen nötig. Dies wäre der Fall bei ungefähr 70.000 Männern (5 % von 1.4 Mill) und 315.000 Frauen (5 % von 6.3 Mill. Frauen) (99).

Bei einer weitgehenden Automatisierung der gaschromatischen Meßmethode mit einer guten Auslastung der verwendeten Geräte in einem Zentrallabor, wäre es möglich, die Kosten für die Urincholesterin-Bestimmung wesentlich zu senken.

Hinzu kämen ungefähr ein Drittel der gegenwärtig durchgeführten, weiterreichenden diagnostischen Untersuchungen.

Modell einer kombinierten Anwendung des Mikrohämaturie-Nachweises und der Urin-cholesterin-Bestimmung für Männer über 40 Jahre

Prävalenz NC und BC: 82 pro 100.000 über 40 Jahre (8)

Häufigkeit der Mikrohämaturie am unselektierten Patientengut: 5 % (19)

Diagn. Empfindlichkeit des Mikrohämaturie-Nachweises für NC und BC: 60 % (97)

Diagn. Empfindlichkeit der TC-Messung für NC und BC: 70 % (Trenngrenze 1,0 mq)

Pos. Testresultate der TC-Messung: 11 % (4.1.)

A. Derzeitiges Vorgehen:

A. Derzeitiges Vorgehen:

1 Mill. Männer (820 Tumoren) — Mikrohamaturie —

pos. 5 % (50.000/492Tu) — ARZT — Abklärende Diagnostik (3400/160Tu) präd. Wert: 4.2 %

neg. 95 % (950.000/328Tu) — = 19.4 % aller Tu — keine D. 93 % (46.600/333Tu)

B. Kombination M + TC:

B. Kombination M + TC:

1 Mill. Männer (820 Tumoren)

M-Test

pos. 5 % (50.000/492Tu)
neg. 95 % (950.000/328Tu)

TC-Test

pos. 11 % (5.500/344Tu)
neg. 89 % (44.500/148Tu) - ARZT

keine Diag. 97 % (48.800/85Tu)

prädiagn. 3 % (1.200/47Tu)

Präd. Wert: 4.2 %

prädiagn. Wert: 6.3 %
42.0 % aller Tu

Zusammen: gefund. Tu (TC): 344

gefunden. Tu (M;) :

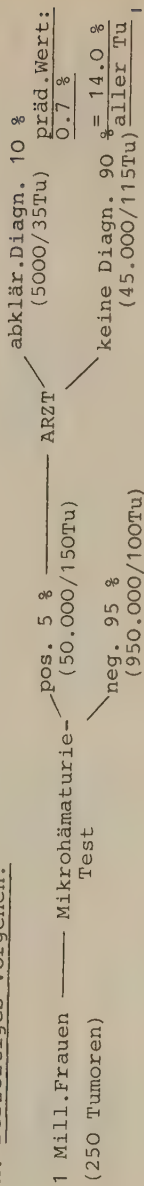
391 (47.7% aller NC, BC)

(Präd. Wert: 6700/391Tu) = 5.8 %

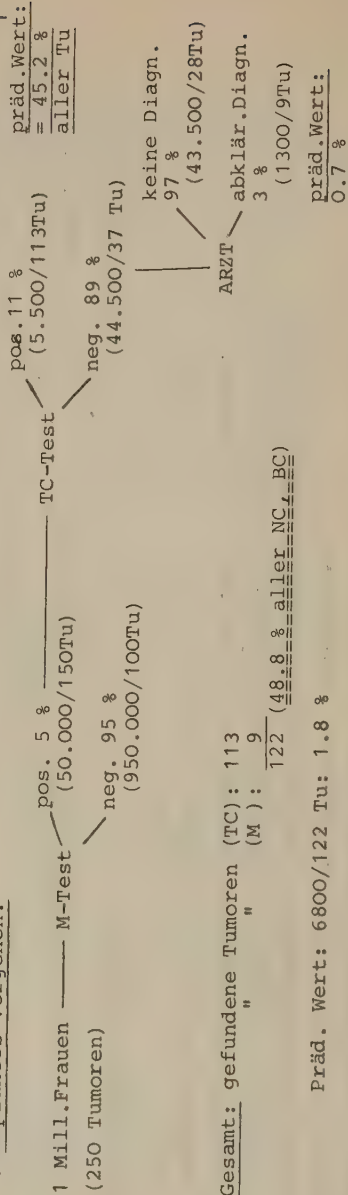
Tab. (14):

Modell einer kombinierten Anwendung des Mikrohämaturie-Nachweises und der Urincholesterin-Bestimmung für Frauen über 30 Jahre
 Prävalenz NC und BC: 25 pro 100.000 über 30 Jahre (8)
 Häufigkeit der Mikrohämaturie am unselektierten Patientengut: 5 % (19)
 Diagn. Empfindlichkeit des Mikrohämaturie-Nachweises für NC und BC: 60 % (97)
 Diagn. Empfindlichkeit der TC-Messung für NC und BC: 75 % (Trenngrenze 1.0 mg)
 Pos. Testresultate der TC-Messung: 11 % (4.1.)

A. Derzeitiges Vorgehen:



B. Geplantes Vorgehen:



5.7.0. Stand der Früherkennung

Von der kanadischen Arbeitsgruppe für "Periodische Gesundheitsuntersuchung" wurde erstmalig in dieser Größenordnung Anstrengungen während der zwei letzten Jahre unternommen, den Nutzen und die Effektivität von derzeitig durchgeführten Früherkennungsmaßnahmen aus klinisch-epidemiologischer Sicht zu untersuchen. Dabei wurden sowohl Beurteilungskriterien für die "Güte" eines Tests als auch die statistische Relevanz der zugehörigen Kontrollstudien entwickelt. Diese Kriterien wurden auf zehn verschiedene Krebsarten angewendet: dabei erhielt die Brustkrebsfrüherkennung durch Palpation und Mammographie die höchste Bewertung. Weniger gut abgesichert, aber dennoch empfohlen werden die Zervixkarzinom-Früherkennung und der Nachweis von okkultem Blut im Stuhl zur Früherkennung des Kolon- und Rektumkarzinoms. In der Prostatakarzinom-Früherkennung wurde die rektale Palpation, die zytologische Exprimatuntersuchung und die Bestimmung der sauren Phosphatase einer Bewertung unterzogen. Demnach liegen zur Zeit keine Hinweise vor, daß die Früherkennung mit anschließender Behandlung mehr Nutzen als Schaden bringt. Daher werden diese Maßnahmen nicht für periodische Untersuchungen empfohlen (27). Was das Blasenkarzinom betrifft, so wurde die Urinzytologie als nicht valide Screeningmaßnahme bewertet. Hinsichtlich der Effektivität einer therapeutischen Intervention bei diesem Karzinom hingegen wurde in gut geplanten Kohortenstudien ein positives Resultat erbracht (27). Für das Nierenkarzinom wurde eine Bewertung von Früherkennungsmaßnahmen nicht durchgeführt.

5.7.1. Nieren- und Blasenkarzinom

5.7.1.1. Mikrohämaturie

In der BRD wird seit 1971 im Rahmen der Krebsvorsorge der Nachweis von Blut im Urin für Frauen ab 30 Jahren und für

Männer ab dem 45. Lebensjahr als diagnostischer Parameter zur frühzeitigen Erkennung von Malignomen des Urogenitaltraktes empfohlen (60).

45 % aller Nierenkarzinome sind jedoch "symptomlos" und werden meist zufällig bei Untersuchungen aus anderen diagnostischen Fragestellungen heraus entdeckt. Initialsymptom ist die intermittierende, oder auch nur einmalig auftretende, schmerzlose Makrohämaturie, die als subjektiv eindrucksvolles Geschehen den Patienten überhaupt erst motiviert, den Gang zum Arzt anzutreten. Sie ist aber ein Zeichen für den bereits erfolgten Einbruch des Tumors in das Kelchsystem bei gewöhnlich zentral im Nierenparenchym beginnender maligner Proliferation. Dies macht verständlich, daß die Diagnosestellung bei schon beträchtlicher Tumorgroße erfolgt, derzeit liegt sie im Mittel bei 9.8 cm Durchmesser (82).

In den letzten Jahren rückte das wesentlich unauffälligere, aber nicht minder bedeutsame Symptom der Mikrohämaturie mehr und mehr in den Brennpunkt fachärztlich-urologischen Interesses. Mit der Einführung wesentlich empfindlicherer Nachweismethoden, deren Prinzip auf der Oxidation eines Chromogens des Teststreifens durch die Hämoglobin-Pseudoperoxidase der vereinzelt im Urin auftretenden Erythrocyten beruht, gelang es, deren Konzentration bis zum physiologischen Bereich von 0 - 5/ul anzugeben (17).

Bei 80 % der Nierenkarzinome gilt die Mikro- bzw. Makrohämaturie als Leitsymptom, wobei jedoch größere Untersuchungen über die Häufigkeit des Auftretens von geringgradigen Erythrocyturien aus verständlichen Gründen nicht vorliegen.

Ein großes Problem in der breiten Anwendung dieses einfachen, billigen und problemlos durchzuführenden Urintest zum Nachweis einer Mikrohämaturie liegt in der großen Anzahl möglicher Erkrankungen, die ebenfalls eine Erythrocyturie verursachen, epidemiologisch gesehen aber eine große Prävalenz in den für die Früherkennung interessanten Altersgruppen aufweisen. Dazu gehört als bedeutendste Gruppe die

Hypertoniker, gefolgt von Diabetikern und Patienten mit Hyperurikämie. Auf urologischem Gebiet verursacht am häufigsten die Pyelonephritis eine Mikrohämaturie, gefolgt von den Harnsteinleiden. Besonders zu erwähnen ist die Häufigkeit larviert verlaufender Formen von Glomerulonephritis, neueren Untersuchungen am ausgewählten Krankengut zufolge bis zu 86 % der Fälle mit isolierter Hämaturie (37). Des weiteren ist zu denken an die relativ häufigen Mißbildungen im Urogenitaltrakt, nicht zuletzt auch an die nur sehr schwer diagnostizierbare Tuberkulose.

Ein differentialdiagnostisch nur schwer aufzudeckender Zusammenhang ist das Vorkommen einer Erythrocyturie sowohl als harmlose Nebenerscheinung einer Antikoagulantientherapie als auch als Ausdruck einer präexistenten Organveränderung im Harntrakt, bei der Cumarin-Anwendung eine Blutung induzieren kann (7). Hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer Hämaturie bewegen sich die Literaturangaben zwischen 20 - 30 % in urologischen und bis zu 5 % in Allgemeinpraxen (19). Aus den Ergebnissen des von der Kassenärztlichen Vereinigung für 1978 ausgewerteten Vorsorgeprogrammes zur Früherkennung von Krebserkrankungen der Niere und Harnwege für die gesamte BRD zeigten, daß von 1.5 Mill. untersuchten Männern bei nur 0.46 % ($n = 6975$) davon der positive Blutnachweis im Urin einer diagnostischen Abklärung unterzogen worden sind (99). Dies bedeutet, daß von ungefähr 75.000 positiven Mikrohämaturiefällen (5 % von 1.5 Mill.) nur knapp 1 % weiterführenden Untersuchungen zugeführt worden sind. Die Auswahl wurde vom aufgesuchten Arzt anhand der Beschwerdesymptomatik des Patienten, subjektiver Krankheitseinschätzung und Vorhandensein bedeutsamer Begleiterkrankungen getroffen.

Eine Auswertung der Ergebnisse erbrachte in 239 Fällen die histologisch gesicherte Diagnose eines Malignoms, d.h. in 0.016 % der untersuchten Männer und in 0.0019 % der untersuchten Frauen (118 Ca-Fälle von 6.3 Mill.). Setzt man die gefundenen Karzinomfälle in Relation zur Zahl der abgeklärten

Mikrohämaturien, so ergibt sich ein wesentlich günstigeres Resultat: 4.7 % bei den Männern und 0.7 % der Frauen hatten dann auch tatsächlich ein Karzinom.

Dieses Ergebnis ist für so einen einfachen und billigen Test wie den Blutnachweis durch eine Urin-Stix sehr günstig.

Betrachtet man jedoch, wieviele Malignome des Harntraktes tatsächlich gefunden wurden und wieviele aufgrund von Inzidenzberechnungen vermutet werden können, so zeigt sich eine große Anzahl Falsch Negativer: Für die über vierzigjährigen Männer errechnet sich ein tatsächlich gefundener Krankenstand von 16 NC und BC pro 100.000 (34). Hingegen dürften in der gleichaltrigen Bevölkerungsgruppe auf 100.000 etwa 30 NC und 52 BC erwartet werden (8). Dies heißt, daß bei den Männern nur ungefähr 20 % der möglichen Malignome entdeckt werden konnten.

Bei den Frauen zeigt sich erwartungsgemäß eine schlechtere Bilanz: 2 Uro-Malignome pro 100.000 Untersuchten konnten tatsächlich gefunden werden, zu erwarten sind hingegen 13 NC und 13 BC auf 100.000 über Dreißigjährigen (8). Es konnten 7.9 % der möglichen Malignome entdeckt werden.

5.7.1.2. Urinzytologie

Der Nutzen der Urinzytologie zur Früherkennung von Tumoren der ableitenden Harnwege wird in der Literatur recht unterschiedlich beurteilt. Von den Autoren, die ihre Treffsicherheit an größeren Patientengruppen untersuchten, gelangte ein Großteil zu positiven Resultaten (106), einzelne auch zu enttäuschend schlechten Ergebnissen (112). Die zur Gewinnung und Präparation des Urinsedimentes angewandten Methoden sind recht unterschiedlich. Untersucht wurde spontan gelassener Urin, Blasenspülflüssigkeit, durch Katheterisierung gewonnener Nierenbeckenurin sowie Bürstenabstriche. Die aufwendigere Färbung nach Papanicolaou wurde für Screeningzwecke durch eine Spuravitalfärbung ersetzt. Eine Umfrage unter acht Schweizer Zytologen erbrachte kontroverse Ansichten über

die Gewinnung des Probenmaterials, dem folgen eine Reihe methodischer Schwierigkeiten wie Zelldegeneration, je nach Fixierung eingeschränkte Beurteilbarkeit sowie das Fehlen von Tumorzellen im Urin infolge Abflußstörungen bei Tumoren der oberen Harnwege (35). Besonders die papillären Frühformen der urothelialen Karzinome (Grad 0 - 1) werden gewöhnlich nicht mit der Urinzytologie entdeckt (66). Nur in seltenen Fällen kommt es zum Abriß papillärer Fragmente und deren Erscheinen im Urin. Auch wird immer wieder die Wichtigkeit der Präparatbeurteilung durch einen Zytologen betont (45). Eine Auswertung auch durch gut geschultes Laborpersonal setzt die Treffsicherheit erheblich herab und erhöht die Zahl der falsch negativen Befunde. Aus den angeführten Gründen ergibt sich, daß die Urinzytologie eine offensichtlich technisch und personell zu aufwendige Screeningmethode darstellt, die am unausgewählten Krankengut nur einen geringen Beitrag zur Früherkennung leisten kann. Daher wurde sie auch nicht als periodische Gesundheitsuntersuchung empfohlen (34). Bei Risikogruppen kann sie mit Nutzen als ergänzende diagnostische Methode zur Zystoskopie eingesetzt werden (66).

5.7.1.3. Urogramm

Gegenwärtig erfolgt die Verdachtsdiagnose eines Nierentumors und damit die Indikation zur Angiographie durch die Erkennung von Tumorzeichen im Urogramm. Daher interessiert in diesem Zusammenhang die Wertigkeit der Röntgenzeichen raumfordernder Prozesse hinsichtlich ihrer Erkennbarkeit und Eindeutigkeit. Nach Untersuchungen am histologisch gesicherten Krankengut (82) kommen Raumforderungen der Niere relativ spät zur Diagnose, wenn nämlich ihre Größe schon beträchtliche Ausmaße angenommen hat. Der Mittelwert des Tumordurchmessers betrug beim hypernephroiden Nierenkarzinom 9.8 cm, bei Solitärzysten 8.0 cm (82). Frühdiagnosen sind selten und werden meist zufällig entdeckt.

Die von verschiedenen Autoren beschriebenen "typischen Röntgenzeichen" wie Doppelkonturen, Abdrängung der Niere von der Wirbelsäule, Verkalkungen, Erweiterungen des Nierenbeckens oder unregelmäßig begrenzte Halbschatten sowie Ureterverlagerung wurden nur in 15 % der Fälle gefunden.

Am häufigsten finden sich Verformungen und Verlagerungen der Kelche und Kelchhälse. Diese treten aber auch als Normvarianten wie im Verlaufe anderer Nephropathien auf. Etwa 20 % der Tumorschatten, die - wie später angiographisch verifiziert - die Nierenkontur bereits überragten, waren im konventionellen Urogramm infolge Überlagerungen nicht abgrenzbar.

Besonders in den Anfangsstadien des Hypernephroms sind die röntgenologisch erkennbaren Veränderungen diskret und werden leicht übersehen. Meist lassen sie sich erst katamnestisch nachweisen.

Auch technische Schwierigkeiten, besonders Überlagerungen infolge von Gasbildung und Darminhalt erschweren die Formulierung konkreter Verdachtsmomente durch den Radiologen. Daher wurde eine großzügigere Indikationsstellung für das wesentlich genauere, dafür aber aufwendigere Infusionsurogramm gefordert (80). Als Vorsorgeuntersuchung ist die Urographie jedoch wegen der unvermeidlichen Strahlenbelastung und der Häufigkeit von Zwischenfällen nicht geeignet. Lediglich in Kombination mit anderen angiographischen Untersuchungen wird die Urographie als Screeningmethode propagiert, da die applizierten Kontrastmitteldosis eine ausreichend gute Füllung des Nierenbeckens bewirke und größere morphologische Veränderungen aufweise (80). Dazu fehlen klinische Erfahrungen an größeren Patientengruppen, auch scheint aufgrund der oben angeführten Fehlermöglichkeiten eine weitere Reduzierung der technischen Qualität eher ungünstig.

5.7.2. Blasenkarzinom

5.7.2.1. Humorale Urin-Bestandteile

Seit Rehn 1895 zum ersten Male einen Zusammenhang zwischen Blasenkarzinomentstehung und der Beschäftigung in der Anilinverarbeitenden Industrie hergestellt hatte, folgten zahlreiche Analysen der chemischen Urinbestandteile. Durch die in Leber und Niere erfolgende Hydroxylierung aromatischer Amine zu Ortho- und N-Hydroxymetaboliten werden diese zu Kanzerogenen (87), welche im Urin erscheinen und durch epitheliale Glukuronidasen des Blasenurothels freigesetzt werden können.

Price und Brown (85) fanden das Tryptophan als Muttersubstanz aller aromatischen Urinamine. Trotz umfangreicher Studien über den Tryptophan-Stoffwechsel bleibt der Wert seiner Metabolitenmessung im Urin als Früherkennungsmaßnahme unklar. Einige Bedeutung wird der Verlaufsbeurteilung nach endoskopischer Resektion zugemessen. So weisen Blasenkarzinom-Patienten mit erhöhtem Urin-Tryptophan eine größere Rezidivhäufigkeit innerhalb von 5 Jahren auf.

5.7.2.2. Polyamine

Es handelt sich im wesentlichen um biochemische Mediatoren, die infolge eines erhöhten Zellturnovers mit erhöhter Syntheseleistung zur Veränderung von Serum- und Urinkonzentration führen.

Die Polyamine Petrescin, Spermin und Spermidin sind kleine organische Kationen, die mit der RNS-Synthese in Zusammenhang stehen. Kürzlich führte Sanford Urinpolyaminmessungen an Blasenkarzinom-Patienten durch (91): Er fand bei 21 Fällen aller Stadien sämtliche bis auf 1 Ca in situ erhöht. Obwohl die meßtechnischen Probleme zum Nachweis auch kleinster Mengen dieser Substanzen lösbar sind, handelt es sich um einen tumorunspezifischen Effekt, da diese Paramter auch

bei einem erhöhten Turnover aus anderen Gründen, z.B. Infektionen verändert sind. Auch zur Verlaufskontrolle eignen sich diese Substanzen nur im Falle einer Erhöhung vor Therapiebeginn; hier könnte ein veränderter Spermidin/Putrescin-Quotient Aufschluß über das Maß der erreichten Zellproduktion und eventuell wiederauftretender Proliferation geben.

5.7.2.3. Enzyme im Urin

Enzyme wie die Lactatdehydrogenase und Alkalische Phosphatase weisen erhöhte Urinkonzentrationen bei Blasenkarzinom-Trägern auf, doch ist dieses Vorkommen recht unspezifisch (94).

Die Muramidase spaltet Glykosidbindungen in Mucopolysacchariden. Obwohl einigermaßen hohe Konzentrationen in Serum, Tränensekret, Frauenmilch und Nierengewebe gefunden wurde, ist keine Aktivität im Urin gesunder Personen feststellbar. Kovany (59) fand in seiner Studie eine hohe Sensitivität von 28 erhöhten Werten bei 29 Blasenkarzinom-Patienten. Falsch positive Resultate werden jedoch bei entzündlichen Läsionen ebenso wie hohen Leukozytenzahlen im Sediment gefunden. Eine klinische Relevanz als Screeningtest ist derzeit nicht erkennbar.

Lange Zeit wurde der β -Glukuronidase für die Pathogenese des Blasenkarzinoms besondere Bedeutung zugeschrieben. Senda (101) zeigte, daß 90 % von 38 Malignomträgern erhöhte Aktivitäten aufweisen. Nachdem aber auch bei anderen Krankheiten, insbesondere Harnwegsinfektionen, häufig falsch positive Werte gemessen werden, wird die Brauchbarkeit dieser Bestimmung in Frage gestellt.

Von Block (11) wurden Messungen über die Wertigkeit der Urin-Kreatininphosphatase in der Diagnostik von Blasentumoren durchgeführt, nachdem wegen hoher Anreicherung dieses Enzyms im Blasengewebe postuliert worden war, ein Tumor könne dessen exzessive Produktion verursachen. Eine Aus-

sage über den klinischen Nutzen ist derzeit wegen fehlender kontrollierter Studien nicht möglich.

5.7.2.4. CEA im Serum und Urin

1965 berichteten Gold und Freedman, daß Kolonkarzinomgewebe ein Antigen enthalte, welches nicht in der normalen Darm-schleimhaut des Erwachsenen, dagegen im embryonalen Entoderm aufzufinden sei. Seither wurde eine Assoziation des CEA mit zahlreichen Malignomen untersucht.

Eine Vielzahl benigner Erkrankungen führt ebenfalls zu unspezifisch erhöhten CEA-Werten im Serum. Darunter finden sich entzündliche Prozesse wie Bronchitis, Pankreatitis und Darm-erkrankungen sowie Leberzirrhose und chronisches Lungen-emphysem (107). Auch bei starken Rauchern treten gehäuft falsch positive Werte auf.

In mehreren Studien wurde auch der Zusammenhang zwischen CEA, Erhöhung im Serum und urothelialen Karzinomen untersucht. Die diagnostische Empfindlichkeit erreicht Werte zwischen 30 - 60 % bei sehr niedriger Spezifität (77). Eine Korrelation zwischen CEA-Konzentration und klinischen Stadien wurde nicht gefunden.

In letzter Zeit wurden Ergebnisse von CEA-Messungen im Urin veröffentlicht, die bessere diagnostische Resultate aufweisen konnten. Die erreichte Sensitivität variierte zwischen 66 - 87 % (49). In anderen Arbeiten lag sie nur bei 25 - 58 % (39). Falsch positive Werte fanden sich bei Harnwegsinfektionen und Ileum-conduit. Die Höhe der Urinkonzentration des CEA war direkt proportional zur Tumorgröße und kehrte nach Resektion auf normale Werte zurück. Daher scheint die Nützlichkeit dieses Parameters eher in der Verlaufskontrolle als Indikator einer inkompletten Tumorentfernung oder eines Rezidivs zu liegen.

5.7.2.5. Lymphozytenfunktionstests

Besonders Interesse in der Früherkennung des Blasenkarzinoms gilt den immunologischen Testmethoden, welche auf dem Prinzip einer Immunantwort des Malignomträgers auf ein tumorspezifisches Antigen beruhen, da es nachweislich solche Antigene besitzt (22).

Bei in vitro Untersuchungen wurde die Zerstörung von Tumorgewebe durch Lymphozyten von Blasenkarzinomträgern beobachtet (22). Diese Fähigkeit wurde "autotoxische Verfügbarkeit" genannt. Die höchste zytotoxische Potenz wiesen Lymphozyten der Frühstadien auf, später zeigte sich eine eher verminderte Reaktionsbereitschaft, wobei eine Suppression durch schon ausgedehntes Tumorgewebe wahrscheinlich ist. Diese Reaktionsform der Lymphozyten trat nur in Anwesenheit genügend großer Tumormassen auf (76). Daher erscheint diese Methode geeignet zur Verlaufsbeurteilung und genaueren Stadieneinteilung. Sie wird jedoch von einigen Autoren als zu aufwendig betrachtet, da die technischen Schwierigkeiten die theoretischen Vorteile überwiegen würden (76).

Das Prinzip der zellulären Immunkompetenz kann auch in vivo zur Anwendung gelangen, wie dies bei der verzögerten kutanen Hypersensitivitätsreaktion nach Verabreichung von intradermal applizierten Antigenen geschieht. Bisher gelangte Tuberkulin-gereinigtes Protein-Derivat (PPD), Mumps-Antigen und Dinitrochlorbenzone (DNCB) zur Erprobung (65).

Olsson (79) fand eine Verminderung der generellen Immunantwort bei Patienten mit Blasenkarzinomen. Diese Depression setzte schon früh im Verlaufe der Tumorproliferation ein, nämlich im Stadium T_1 - T_2 . Catalona (26) zeigte eine Korrelation zwischen der immunologischen Reaktionssuppression und dem "stage & grade" des Malignoms. Allerdings lagen die diagnostischen Validitätsparameter mit 30 % Sensitivität beim hochdifferenzierten urothelialen Karzinom sehr nie-

drig. Im fortgeschrittenen Stadium erfolgte ein Anstieg auf 74 %. Von De Cenzo (29) wurde noch ein weiterer Aspekt in das weite Feld der immunologischen Überlegungen getragen. Er postulierte die Hypothese des Verlustes eines sogenannten Oberflächenantigenes, welcher im Verlauf progressiver Entdifferenzierung eintreten könne. Dies würde zusätzliche Information über die infiltrative Potenz der Tumorzellen liefern und genauere Differenzierungsmöglichkeiten zwischen mehr protrahiertem oder rapid invasivem Verlauf oberflächlicher Läsionen eröffnen.

Aus den vorstehenden Ausführungen über den Stand derzeitiger Forschungsergebnisse geht hervor, daß zur Zeit diese immunologischen Bestimmungen wegen ihrer schwierigen, mit großem apparativen und personellem Aufwand verbundenen Methodik und ihrer besonders in Frühstadien zum Teil nur geringer diagnostischen Validität nicht als Screeningtests an großen Bevölkerungsgruppen durchführbar sind.

5.7.3. Prostatakarcinom

5.7.3.1. Digitale Palpation

Bei den symptomlosen Frühstadien mit fehlender Veränderung humoraler oder anderer, meßtechnisch erfaßbarer Parameter bietet sich die digitale rektale Palpation als einfache, problemlos durchführbare Methode in der Früherkennung an, insbesondere, da bis zu 80 % der Karzinomknoten in den dorsalen und lateralen Drüsenfeldern dem tastenden Finger gut zugänglich sind. Nach Erhebungen am urologisch vorselektierten Krankengut lag bei derbem Tastbefund in 30 % ein Karzinom vor (36).

Die breite Anwendung im Rahmen der offiziellen Krebsvorsorge zeigte jedoch, daß allein das Erheben einer Verdachtsdiagnose aufgrund des Tastbefundes großer Erfahrung bedarf. Das 1967 nach skandinavischem Vorbild eingerichtete Modell eines Krebsregisters im Saarland erbrachte für 1972 nur 20

Fälle histologisch gesicherter Prostatakarzinome (1.1 %) von 1742 getasteten Verhärtungen (31). Selbst wenn einige Fälle nicht registriert worden sein sollten, bleibt dieser Prozentsatz gering.

Eine Auswertung des Prostata-Vorsorgeprogramms für 1972 in der gesamten BRD zeigt ähnliche Resultate an größerem Zahlenmaterial: Es wurden 55.000 Verhärtungen in der Prostata getastet, wobei 6.3 % der zur Vorsorge erschienenen Männer betroffen waren. Die bioptisch nachgewiesenen Karzinome überschreiten in der BRD jedoch nicht die Zahl von 10.000 Fällen pro Jahr, wovon der größte Teil im Rahmen der kurativen Medizin und nicht in der Krebsvorsorge erkannt wurde (31).

Selbst wenn es gelänge, durch bessere Schulung der untersuchenden Ärzte die diagnostische Sensitivität zu verbessern, bleibt dahingestellt, welche effektive therapeutische Konsequenzen für die so gefundenden Patienten entstünden. Derzeit werden nämlich durch die digitale Palpation nur 3 - 5 % in Frühstadien ($T_{1-2}M_0N_0$) entdeckt, in denen eine kurative Therapie durch eine radikale Prostataektomie sinnvoll erscheint (36). Dies heißt, daß der lokal begrenzte, operable Tumor die Ausnahme darstellt.

Andererseits schließt ein unverdächtiger Palpationsbefund ein ausgedehntes Karzinom keineswegs aus. Dies bedeutet, daß nach derzeitig geltender Ansicht beim geringsten Zweifel über das Vorhandensein einer möglichen knotigen Induration, eines Konsistenzunterschiedes oder einer fraglichen Abgrenzbarkeit die histologische Stanzbiopsie oder zytologische Feinnadelbiopsie zur Klärung des Befundes angeschlossen werden sollte (31, 36). Bei Berücksichtigung sämtlicher Unsicherheitsfaktoren resultiert daraus zwangsläufig ein geringerer Filtereffekt durch die digitale Palpation und eine breitere Anwendung der Punktionsmethoden. Obwohl einige Urologen die Unterlassung einer bioptischen Abklärung verdächtiger Tastbefunde als "Kunstfehler" bezeichnen, mehren sich andererseits Stimmen, welche auf die

Gefahren einer Tumorzell dissemination durch Punktieren oder Probeexcision hinweisen (40).

Für andere Karzinome mit schnelleren Wachstumseigenschaften als das Prostatakarzinom und einer daraus resultierenden günstigeren Beobachtungssituation, konnte ein kausaler Zusammenhang zwischen mechanischer Alteration und verstärkter Metastasierung nachgewiesen werden: So wurde die Nadelbiopsie bei Hodentumoren von der American Medical Association schon 1977 als absolut kontraindiziert bezeichnet. Für das Melanom gilt jede mechanische Alteration ohne entsprechende Schutzmaßnahmen als ärztlicher Kunstfehler. Nachdrücklich wies Harbert (46) auf die nicht zu unterschätzende Gefahr der Feinnadelbiopsie bei der diagnostischen Abklärung von suspekten Mammatastbefunden.

In Tierversuchen konnte die verstärkte Tumorzell dissemination durch Punktionstechniken nachgewiesen werden (62, 88). Zudem fehlen Untersuchungen darüber, ob das in der Mehrzahl der Fälle zwar histologisch vorliegende, aber klinisch nicht in Erscheinung tretende, hochdifferenzierte Adeno-Ca durch eine Punktion oder die aus Gründen weiterer Kontrolle in Abständen folgenden Biopsien nicht den vielleicht entscheidende Anstoß zu infiltrierendem Wachstum erhält.

5.7.3.2. Saure Phosphatase in Serum und Knochenmark

Die Bestimmung der sauren Phosphatase und ihrer tartrat-hemmbareren Prostatafraktion im Serum stellt eine wertvolle Ergänzung der klinischen Diagnostik dar, da ihre Erhöhung in 80 % der Fälle identisch gleichbedeutend mit einem extrakapsulären Tumordurchbruch und dem Vorliegen von Fernmetastasen ist (81). Falsch positive Meßergebnisse entstehen durch vorangegangene rektale Instrumentation und Palpation, thromboembolischen Erkrankungen, chronischen Leukosen, Morbus Hodgkin, Morbus Paget, das Myelom und das osteogene Sarkom. In der Früherkennung jedoch hat sich die Messung der sauren Phosphatase wegen zu niedriger Sensitivität in den Früh-

stadien allgemein nicht bewährt (81).

Im Knochenmark konnte eine angeblich noch spezifischere Phosphatasefraktion bestimmt werden (57). Wegen der invasiven Probengewinnung scheint ihr Stellenwert in der Früherkennung nicht hoch zu sein (90).

5.8. Haemoccult

In der BRD wurde ab Januar 1977 das bestehende Angebot an Krebsfrüherkennungsmaßnahmen durch die Einführung des Tests auf okkultes Blut im Stuhl zur Frühdiagnose von Tumoren des Kolon und Rektum erweitert. Zur Anwendung gelangen Guajak-Testbriefchen, modifiziert nach Gregor, wobei Männer und Frauen ab 45 Jahren anspruchsberechtigt sind. Die Empfindlichkeit des Haemoccult-Test^R wird in methodisch ausreichenden Arbeiten bei 50 - 60 % angesetzt. In der gleichen Größenordnung liegt die Entdeckungsrate für mittelgroße- große Polypen (93).

Bei den in Europa durchgeführten Reihenuntersuchungen finden sich unter milder diätätischer Restriktion pos. Testresultate in 2.4 - 3.8 % (98), wobei die Rate Falsch Positiver etwa 1 % beträgt.

Nach den Ergebnissen des Vorsorgeprogramms für 1977 wurden für Männer 11.5 % und für Frauen 5.5 % der Verdachtsdiagnosen histologisch verifiziert (34).

Da keine Nachuntersuchungen der als "Negativ" eingestuften Personen durchgeführt wurde, ist keine Aussage über die Höhe der nicht entdeckten Malignome möglich.

Gesamtzahl der untersuchten Männer über 45 J: 1.4 Mill. (99)
Verdachtsdiagnosen: 5700 (0.4 % der Untersuchten)

Nicht abgeklärte Fälle: 1600

tatsächlich gefundene Ca: 470 (11.5 % der Verdachtsdiagnosen)
Empfindlichkeit des Haemoccult^R: 50 - 60 % (98)

In 9 europäischen Reihenuntersuchungen während der Zeiträume 1976 - 1977 finden sich Angaben über die Häufigkeit positiver Testresultate von 1.5 % bis 3.8 % aller getesteten Fälle (98).

Vergleicht man diese Häufigkeiten mit den 0.4 % bei der Gesamtauswertung für 1977, so scheint eine Präselektion der zur Registrierung gelangten Fällen stattgefunden zu haben, so daß insgesamt nur 10 - 26 % aller Testpositiven zur weiteren Abklärung kamen.

Dadurch sinkt der Aussagewert des Tests beträchtlich, nämlich von 11.5 % der registrierten Fälle auf 0.9 % - 2.2 % je nach Berücksichtigung der oben angegebenen Häufigkeiten von 1.5 - 3.8 % Testpositiver.

Bei Anwendung auf die Gesamtauswertung 1977 für Männer:

Testpositive in 3.8 % = 54.824 der Untersuchten

Präd.W:Ca-Anteil 0.86 %

Testpositive in 1.5 % = 21.641 Untersuchte

Präd.W:Ca-Anteil 2.2 %

Auch bei den Frauen vermindert sich nach diesen Überlegungen, unter Berücksichtigung der in der Literatur angegebenen niedrigsten pos. Testrate von 1 % (98) die Aussagekraft des pos. Testresultates von 5.5 % auf 0.12 - 0.47 %.

Bei Anwendung auf die Gesamtauswertung 1977 für Frauen:

Testpositive in 3.8 % = 240.629

präd.W:Ca-Anteil: 0.12 %

Testpositive in 1 % = 63.324

Präd.W:Ca-Anteil: 0.47 %

Nach diesen Berechnungen beträgt der präd.Wert der Haemocult^R-Testung für Männer über 45 Jahre durchschnittlich 1.5 %, für gleichaltrige Frauen 0.3 % aller positiven Testresultate. Diese erreichten Werte sind in Anbetracht der niedrigen Prävalenzen in den untersuchten Bevölkerungsgruppen

durchaus akzeptabel.

So findet das Screening durch Nachweis von okkultem Blut im Stuhl zunehmend Befürworter, nicht zuletzt deswegen, weil praktikable Alternativen ausstehen (47).

5.8. Mikrohämaturie-Nachweis

Nach den Ergebnissen der Auswertung von in der BRD durchgeführten Früherkennungsmaßnahmen zur Entdeckung von Malignomen des Harntraktes (Niere/Blase) für 1977 wurden 0.53 % der untersuchten Männer und 0.38 % der Frauen mit einer okkulten Blutung im Urin registriert und einer weiterführenden Diagnostik zugeführt (34). Nach Untersuchungen an verschiedenen Kollektiven beträgt hingegen die Häufigkeit einer Mikrohämaturie im ambulanten Patientengut ungefähr 5 % (19).

Nach (99) wurde in 4.2 % der Verdachtsdiagnosen bei Männern und in 0.7 % bei den Frauen histologisch ein Karzinom verifiziert. Bei Berücksichtigung der Tatsache, daß nur 11 % der pos. Mikrohämaturien bei den Männern und 26 % bei den Frauen weiter abgeklärt worden sind, verringert sich die Aussagekraft des positiven Testresultats auf 0.33 % bei den Männern und auf 0.04 % bei den Frauen.

Damit liegt die diagnostische Wertigkeit der Mikrohämaturie deutlich niedriger als die Testung auf okkultes Blut im Stuhl.

5.8.3. Digitale rektale Palpation

Die Angaben über die Sensitivität der rektalen Tastuntersuchung der Prostata schwanken unterschiedlich zwischen 50 % am urologisch vorselektierten und 30 % am Allgemeinkrankengut (36, 63), im deutschen Krebsvorsorgeprogramm lag sie bei 44 - 76 % (67).

Nur 3 - 5 % (4, 36) der so entdeckten Tumoren befinden sich

in einem operablen Frühstadium, und nur jedes siebte PC wird durch die Vorsorge entdeckt (63).

Erschwerend kommt die erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Diskrepanz zwischen histologischer und klinischer Klassifikation hinzu, woraus insbesondere in den Frühstadien Uneinigkeit über den Zeitpunkt therapeutischen Eingreifens resultiert.

So finden sich bei über 40 % der Männer über 50 Jahre und der Hälfte aller über 75Jährigen autoptisch ein klinisch nicht manifestes, sog. "latentes" PC (18, 31).

Alle diese Befunde sprechen für eine Sonderstellung des Prostatakarzinoms, mit mäßiger Malignität aller höher differenzierten Tumorformen, welche etwa 90 % ausmachen (63).

Die eigentliche Zielgruppe für periodische Gesundheitsuntersuchungen ist demnach nur sehr klein.

Kürzlich veröffentlichte die "Canadian Task Force on Periodic Health Examinations" (47), daß gegenwärtig keine Hinweise vorlägen, daß die Früherkennung des PC mit anschließender Behandlung durch die digitale Palpation, die Prostata-massage mit nachfolgender zytologischer Untersuchung, oder die Bestimmung der sauren Serumphosphatase mehr Nutzen als Schaden bringe.

Auch die Ergebnisse der gesetzlichen Früherkennungsmaßnahmen in der BRD für 1980 lassen nur geringe Erwartungen hinsichtlich eines volksgesundheitlichen Gesamteffektes des Programms zu (97).

6.O. Tabellen und Abbildungen

Tabellen:

- 1 Total urinary cholesterol (TUC) im 24-h-Sammelurin
- 2 Ergebnisse der Screeninguntersuchung an 595 Patienten über 40 Jahre
- 3 Unklare Fälle ohne abklärende Diagnostik
- 4 Anteil der Falsch Positiven
- 5 Diagnoseschlüssel von durch Alter und Mikrohämaturie vorselektionierten Patienten
- 6 Prävalenzen urologischer Malignome
- 7 Verschiedene Trenngrenzen der TC-Messung im Morgenurin von Männern (n = 136) mit Mikrohämaturie (Karzinomprävalenz 7.4 %)
- 8 Verschiedene Trenngrenzen der TC-Messung im Morgenurin von Männern mit Mikrohämaturie unter Berücksichtigung des Prostata-Ca (Karzinomprävalenz 9.4 %)
- 9 Verschiedene Trenngrenzen der TC-Messung im Morgenurin von Frauen (n = 132) mit Mikrohämaturie (Karzinomprävalenz 3.0 %)
- 10 Inzidenzrate maligner Neubildungen pro 100.000 nach Altersgruppen, 1965 - 1969 (GDR)
- 11 Inzidenzraten der häufigsten Malignome pro 100.000 Männer
- 12 Inzidenzraten der häufigsten Malignome pro 100.000 Frauen
- 13 Modell einer kombinierten Anwendung des Mikrohämaturie-Nachweises und der Urincholesterin-Bestimmung für Männer über 40 Jahre
- 14 Modell einer kombinierten Anwendung des Mikrohämaturie-Nachweises und der Urincholesterin-Bestimmung für Frauen über 30 Jahre

Abbildungen:

- 1 Proben (a und b) und Standardgaschromatogramme (c und d) zur Cholesterinbestimmung im Urin
- 2 Altersverteilung der untersuchten Patienten
- 3 Häufigkeitsverteilung erhöhter Urincholesterinkonzentration
- 4 Inzidenzraten von Nieren- und Blasenkarzinomen pro 100.000 Gleichaltriger
- 5 Korrelation zwischen Mikrohämaturie und Cholesterinurie bei internistisch erkrankten Patienten
- 6 Korrelation zwischen Mikrohämaturie und Cholesterinurie bei Patienten mit urologischen Erkrankungen
- 7 Receiver-operating-curve der Urincholesterinbestimmung im Morgenurin bei Patienten mit Mikrohämaturie
- 8 Spezifität und Sensitivität der Urincholesterinmessung
- 9 Möglicher zeitlicher Verlauf einer Krebserkrankung

7.0. Zusammenfassung

An 818 internistischen Patienten (390 Männer und 428 Frauen) aller Altersstufen und ohne bekannte maligne Erkrankung wurde mit Hilfe einer gaschromatographischen Meßmethode die Gesamtcholesterin-Konzentration im Urin gemessen. Damit sollte die Brauchbarkeit der Urincholesterin-Bestimmung als Suchtest für Malignome der Niere, Blase und Prostata überprüft werden.

Unter den erhöhten TC-Werten fand sich eine starke Anreicherung von Erkrankungen der harnbereitenden (68.8 %) und harnableitenden (5.6 %) Organe im Vergleich zu den Prävalenzen zu Beginn der Studie bereits bekannter Nephropathien (5.5 %) und Zystopathien (1.3 %).

Desweiteren zeigte sich eine Häufung erhöhter Cholesterin-Exkretion im Urin in höheren Altersgruppen. Dies kann anhand eines Mikrozensus des Statistischen Bundesamtes über den chronischen Krankenstand in der Bevölkerung der BRD, als geschlechtsspezifische Summationskurve primärer und sekundärer Erkrankungen der Niere und der ableitenden Harnwege interpretiert werden.

Anhand epidemiologischer Betrachtungen über die Häufigkeit maligner Erkrankungen der Niere, Blase und Prostata, erschien es sinnvoll, eine Altersbegrenzung ab 40 Jahren für die Untersuchten zu fordern.

An 588 Personen über 40 Jahre ohne bekannte Krebserkrankung, wurde eine TC-Messung vorgenommen. Dabei konnten zwei hypernephroide Nierenkarzinome neu entdeckt werden. Da in den wenigsten Fällen aufgrund einer erhöhten Urinexkretion von Cholesterin eine abklärende Diagnostik im Urogenitalbereich durchgeführt wurde, war es nicht möglich, genaue Aussagen über die Sensitivität, Spezifität und den prädiktiven Wert der TC-Messung zu treffen.

Bedingt durch die Selektion des Patientenguts einer internistischen Fachabteilung konnten kein Blasen- und Prostatakarzinom entdeckt werden.

Beide entdeckte Hypernephrome traten bei Männern auf. Diese Tatsache spiegelt die - im Vergleich zu den Frauen - wesentlich höhere Inzidenzrate wider.

Da die Prävalenz mit 2 NC auf 588 Personen trotz Ausschluß bekannter Malignome, noch ca. zwanzigfach höher als in der vergleichbaren Altersstufe der Allgemeinbevölkerung lag, wurde daraus geschlossen, daß die Urincholesterinmessung an nur durch das Lebensalter vorselektionierten Personen, ein zu aufwendiges Verfahren darstellt, als daß sie sinnvoll in der Früherkennung des Nierenkarzinoms eingesetzt werden könnte. Über ihre Wertigkeit beim Blasen- und Prostata-malignom konnten keine Aussagen getroffen werden.

Um das Problem der niedrigen Prävalenzen von malignen Erkrankungen der Niere und ableitenden Harnwege möglichst einfach und billig zu verbessern, wurde der in der offiziellen Krebsvorsorge etablierte Nachweis von okkultem Blut im Urin als probates Mittel zur Prävalenzerhöhung eingesetzt.

Seine diagnostische Empfindlichkeit von 50 - 60 % bei den gesuchten Tumoren, läßt den Mikrohämaturie-Nachweis als sinnvollen Anreicherungsstest erscheinen. Seine Spezifität hingegen ist hinsichtlich der großen Palette differentialdiagnostisch möglicher Ursachen, nur sehr gering. Daher wird bislang in der Krebsfrüherkennungspraxis vom Arzt eine Auswahl abklärungswürdiger Mikrohämaturiefälle getroffen. Da jedoch gerade für die Frühformen der Nieren- und Blasenkarzinome das Fehlen einer auffälligen, subjektiven Beschwerdesymptomatik typisch ist, erscheint dieses Vorgehen auf jeden Fall verbesserungswürdig.

An 272 Patienten über 40 Jahre mit mindestens einmalig auftretender Mikrohämaturie, wurden die diagnostischen Validitätsparameter der Urincholesterinbestimmung für verschiedene Trenngrenzen nach der Likelihood-ratio-Methode festgelegt. Nach Erstellung einer Operationscharakteristik an-

hand einer receiver-operating-curve wurde ein optimaler Grenzwert von 1.0 mg TC im Morgenurin ermittelt. Für diese Trenngrenze liegt die Empfindlichkeit für das NC und BC bei beiden Geschlechtern um 75 %.

Die Anzahl der Testpositiven lag, bedingt durch die große Zahl anderer maligner und hämoblastischer Erkrankungen im Patientengut einer Universitätsklinik, sehr hoch.

Nach Angaben der Auswertung der Krebsfrüherkennungsprogramme für 1977 durch die Kassenärztliche Vereinigung über den Anteil der histologisch verifizierten Karzinome der Niere und Blase an den untersuchten Männern und Frauen, wurde ein Modell für die kombinierte Anwendung der Mikrohämaturietestung und der Urincholesterinbestimmung entwickelt.

Da in den Vorsorgeprogrammen wegen der fehlenden Nachuntersuchung der Testnegativen keine Aussage über die Zahl der nicht entdeckten Karzinome gemacht werden kann, wurde den Prävalenzberechnungen vergleichbare epidemiologische Daten aus der DDR zugrunde gelegt, weil dort seit 1952 ein offizielles Krebsregister existiert und damit genauere Inzidenzberechnungen vorliegen.

Durch die kombinierte Anwendung einer TC-Messung an Personen mit positivem Mikrohämaturie-Nachweis über 40 Jahre, konnte eine Verbesserung der Früherkennung des Nieren- und Blasenkarzinoms bei Männern von 19 % durch Mikrohämaturienachweis allein, auf 42 % aller vorhandenen Tumoren erreicht werden. Bei den Frauen stieg der Anteil entdeckter Nieren- und Blasenkarzinome von 14 % auf 45 % bei kombiniertem Vorgehen.

Durch eine zusätzliche Kontrolle der negativen TC-Testresultaten bei vorhandener Mikrohämaturie durch einen Arzt, konnte nochmals eine Verbesserung der entdeckten Karzinome auf 48 - 49 % der vorhandenen Tumoren erreicht werden. Bei Übertragung dieser Ergebnisse auf die Krebsvorsorge, müßten - entsprechend der Häufigkeit des Auftretens einer positiven Mikrohämaturie - etwa 5 % aller im Programm Untersuchter

einer Urincholesterinbestimmung unterzogen werden. Da die gaschromatographische Bestimmungsmethode trotz möglicher Automatisierung und guter Auslastung der verwendeten Geräte, im Vergleich zum einfachen Urinstix mit seiner billigen Handhabung, kostenmäßig in keiner Relation zu dem Zugewinn entdeckbarer Karzinome steht, kann die Urincholesterinmessung trotz ihrer hohen Spezifität und Sensitivität mit dieser Nachweismethode nicht als Suchtest an großen Bevölkerungsgruppen empfohlen werden.

Seit einiger Zeit steht nun ein neu entwickelter Enzym-Farbtest zur kalorimetrischen Cholesterinmessung zur Verfügung, der kostenmäßig wesentlich günstiger als die Gaschromatographie veranschlagt werden kann. Sollte seine Anwendung an größeren Populationen zuverlässige Reliabilitätsparameter ergeben, so wäre eine Urincholesterinmessung als Suchtest zur Früherkennung von Tumoren der Niere und Blase empfehlenswert.

8.0. Literaturverzeichnis

- 1 Acevedo, H.F., Campell, E.A., Saier, E.L., Frick, J.C., Merkow, L.L.: Urinary cholesterol V. Its exkretion in men with testicular and prostatic neoplasms. Cancer 32: 196 (1973)
- 2 Acevedo, H.F., Campell, E.A.: Urinary cholesterol III. Its exkretion as a protein bound complex. Steroids 16: 569 (1970)
- 3 Alken, C.E.: Krebsvorsorge beim Mann. Dtsch. Ärzteblatt 29, 2283 - 2288 (1970)
- 4 Altwein, J.E.: Strahlentherapie, Hormontherapie und palliative Behandlungsverfahren des Prostatakarzinoms. Med. Welt 29/31: 1210 - 1225 (1978)
- 5 Balough, F.: Pathologie und Klinik der Nierengeschwülste, Budapest (1960)
- 6 Bengtson, U.: Transitional cell tumours of the renal pelvis in analgesic abusers. Scand. J. Urol. Nephrol 2, 145 (1968)
- 7 Bergmann, M.: Provokation mit Antikoagulantien zur Diagnose von Hämaturien unklarer Genese. Der Urologe, 6.4. Jhg: 249 - 251
- 8 Berndt, H.: Administrative use of the Cancer Registry in the German Democratic Republic in Cancer Registry, Bd. 50 in Recent Results in Cancer Research, ed. E. Grundmann und E. Pedersen, Springer Verlag
- 9 Bettendorf, U.: 630 Biopsien v. Harnblasentumoren aus path. anatom. Sicht unter besonderer Berücksichtigung der Dignität von Harnblasenpapillomen. Urologe A 13: 56 - 58 (1974)
- 10 Bloch, E., Sobotka, H.: Urinary cholesterol in cancer. J. Biol. Chem. 124: 567 (1938)
- 11 Block N.L. Joasky J.: Carcinoma of urinary tract: clinical significance of urinary phosphokinase activity in diagnosis. Urology 4: 174 (1974)
- 12 Block, N.L.: Wiss. Wintertreffen der Am.Med.Ass., Miami Beach Dez. 1977

- 13 Bock, K.D.: Analgetikaabusus u. mal. Nierenbeckentumoren, in: Probleme des Phenacetin-Abusus, hrsg. H. Haschek: S. 227, H. Egermann, Wien 1973
- 14 Boettinger, L.: Prognosis in renal carcinoma. Cancer 26: 780 (1970)
- 15 Bohne, A.W.: J. Urol. (Baltimore) 86: 170 (1961)
- 16 Boxer, R.J., Kaufmann, J.J., Goodwin, W.E.: Radical prostatectomy for cancer of the prostate, 1951 - 1976. J. Urol. 117: 208 (1977)
- 17 Braun, J.S., Straube, W.: Die Diagnostik der Mikrohämaturie mit einem Teststreifen, DMW 100: 87 - 89 (1975)
- 18 Breslow, N., et al: Latent Carcinoma of the prostate at autopsy in seven areas, In. J. Cancer 20: 680 (1977)
- 19 Brühl, P., Bush, E.W., Fuchs, T.: Klin. Erfahrung mit ein. Teststreifen zur Fahndung nach Erythrocyturien und Hämoglobinurien (Sangur Test^RU. Therapiewoche 26: 5193 (1976)
- 20 Bruger, M., Ehrlich, S.B.: Cholesterol content in patients with cancer. Arch. intern. Med. 72:108 (1943)
- 21 Brunner, F.P.: Tumoren der abl. Harnwege und Analgetikaabusus. Schweiz. med. Wschr. 108: 1013 - 1019 (1978)
- 22 Bubenik, J., Perlann, P.: Cellular and humoral immune response to human urinary bladder carcinoma. Int. J. Cancer 5: 310 (1970)
- 23 Büttner, J.: Die Beurteilung d. diag. Wertes klin.-chem. Untersuchungen. J. Cli. Chem. Cli. Biochem. Vol. 15: 1 - 12 (1977)
- 24 Burchell, M.M., MacLagan, N.E.: Urinary cholesterol in cancer patients and controll subjects. Brit. J. Cancer 3: 42 (1942)
- 25 Calder, I.C.: Neoplasia in the rat induced by N-hydroxyphenacetin. Pathology 8: 1 (1976)
- 26 Catalona, W.J., Smolev, J.V., Harty, J.J.: Prognostic value of host immunocompetence in urologic cancer patients. J. Urol. 114: 922 (1975)

- 27 Cole, Ph., Morrison, A.S.: Basic issues in cancer screening. Paper presented at the U.J.C.C., Workshop on Screening. Toronto, Can. April 24-27 (1978)
- 28 Couvelaire, R., Thierry, J.M.: J. Urol. Nephrol. 56: 908 (1950)
- 29 De Cenzo, J.M., Howard, P., Irish, C.E.: Antigenic deletion and prognosis of patients with stage A transitional cell bladder carcinoma. J. Urol. 114: 874 (1975)
- 30 Denning, C.L.: Tumors of the kidney. Campbell M.F. Urology II, Phil. and London, Saunders (1963)
- 31 Dohm, G., Wirth, K.O.: Prostatakarzinom und Krebsvorsorge. Untersuchung Dtsch. Ärztebl. 3: 148 - 150 (1975)
- 32 Doll, R.: The age distribution of cancer in men. In: Thule Internat. Symposium, Stockholm: Nordiska Bokhandels Förlag (1968)
- 33 Dubach, U.C.: Analgetikanephropathie. Internistenkongreß, MMW 112, NR 20: 733 (1980)
- 34 Eimeren van W., Neiß, A.: Probleme einer system. Früherkennung, Heidelberg 1979, Med. Informatik und Statistik. Heft 15. Springer
- 35 Erikson, O. Johannson, S.: Urothelial neoplasms of the upper urinary tract. A correlation between cytologic and histologic findings in 43 patients. Acta cytol. (Phil.) 20: 20 (1976)
- 36 Faul, P.: Vorsorgeuntersuchung und rat. Diagnostik des Prostatakarzinoms. Med. Welt 29: 1191 - 1193 (1978)
- 37 Fischer, R., Berg, E., Derr, S.: Die isolierte Hämaturie. DMW 105: 551 - 556 (1980)
- 38 Foltz, A.M.: The annual Pap Test. A dubious policy success. Milbank Mem. Fund/Health & Society. Vol. 56. No. 4: 426 - 462 (1978)
- 39 Fraser, R.A., Ravry, M.J.: Clinical evaluation of urinary and serum CEA in bladder cancer. J. Urol. 114: 226 (1975)
- 40 Freise, G., Lariois, R. Takeno, Y.: Cell dissemination and implatation of neoplasms through biopsy and excision

- of malignant tumours. Dis. Chest. I. Am. Colloque of Chest Phons. 52: 485 - 489 (1967)
- 41 Frick, J., Spitteller, G.: Cholesterin und Harntrakterkrankungen. Zeitschr. für Urologie 12: 833 (1968)
- 42 Galen, R.S.: Beyond Normality. The pred. value and efficiency of med. diagnosis. John Wiley & Sons. New York 1975
- 43 Hard, G.C., Butler, W.H.: Morphogenesis of epithelial neoplasms induced in rat kidney by dimethylnitrosamine. Cancer. Res. 31: 1496 (1971)
- 44 Haeckel, R.: Die Bedeutung von klin. chem. Mehrfachuntersuchungen bei Screeningprogrammen. Dtsch. Ärzteblatt Nr. 11: 713 - 720 (1979)
- 45 Häusermann, M.: Urinzytologie bei Tumoren der ableitenden Harnwege. Schweiz. med. Wschr. 109: 304 - 308 (1979)
- 46 Harbert, G.: Warnung vor der Feinnadelbiopsie und der Punktionszytologie des Mamma-Ca im vorklinischen Bereich. Frauenarzt 2: 200 - 204 (1977)
- 47 Health and Welfare Canada (1979. Health Services and Promotion Branch Report of the Canadian Task Force in Periodic Health Examination). Ottawa
- 48 Hicks, M.J., Davis, J.M., Present, A.J.: Present sensitivity of mammography and physical examination of the breast for detecting breast cancer. J. Am. med. Ass. 242: 2080 (1979)
- 49 Ionescu G. Romas N.A.: CEA and bladder cancer. J. of Urol. Vol. 115: 46 - 48 (1976)
- 50 Johannsson, G.: The effect of mass screening in Iceland 1965 - 74 on the incidence and mortality of cervical ca. Int. J. Cancer 21: 418 - 421 (1978)
- 51 Johannsson, S.: Uroepithelial tumours of the renal pelvis associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. Cancer (Phil.) 33: 743 (1974)
- 52 Jüngst, D., Pickel, A., Marx, F.J., Elsässer, E., Karl, H.J.: Urinary cholesterol excretion in men with benign prostatic hyperplasia and carcinoma of the prostate. Cancer 43: 361 (1979)

- 53 Jüngst, D., Pickel, A. Stadler, A., Karl, H.J.: Comparative evaluation of nonesterified and total urinary cholesterol in papilloma and carcinoma of the bladder. Cancer 43: 2486 (1979)
- 54 Jüngst, D., Tauber, R. Osterholzer, M., Karl, H.J.: Is urinary cholesterol determination a possible screeningtest for the urological carcinomas. Urological Research, in press (1980)
- 55 Keller, H., Gessner, U.: Auswahl und Interpretation diagn. Parameter, Internist 21 (4): 173 - 179 (1980)
- 56 Keil, U.: Die Rolle der Epidemiologie bei der Evaluation der med. Versorgung der Bevölkerung. Aus: Sozialpathologie Band 61: 95 - 109. A.W. Gentner, Stuttgart 1976
- 57 Khan, R., Turner, B., Edson, M.: Bone marrow acid phosphatase, another look. J. Urol. 117: 79 (1977)
- 58 Köhler, R.: Radiol. Clin. (Basel) 32: 100 (1963)
- 59 Konvany, G., Letnansky, K.: Urine and blood serum muramidase (lysozyme) in patients with urogenital tumours. Eur. J. Cancer 7: 25 (1971)
- 60 Kracht, A.: Maligne Tumoren des Urogenitalsystems. Thieme Verlag, Stuttgart 1972
- 61 Krokowski, E.: Die veränderte Strategie der Krebsbekämpfung. Med. Klinik 74: 361 - 367 (1979)
- 62 Krokowski, E.: Programmiert die Tumorthherapie auch ihren Mißerfolg. Vortrag 58. Dtsch. Röntg. Kongreß. Münster, Mai 1977
- 63 Krokowski, E.: Was leistet die Prostatakrebsvorsorge? Therapiewoche 28: 9893 - 9908 (1978)
- 64 Küng, L.G.: Hypernephroides Ca und Ca der ableit. Harnwege nach Phenacetinabusus. Schweiz. med. Wschr. 106: 47 - 51 (1976)
- 65 Lessing J.A.: Bladder cancer: early diagnosis and evaluation of biologic potential. Review of newer methods. J. Urol. (Baltimore) 120: 1 (1978)
- 66 Lerman, R.: Papilloma of the urinary bladder. Cancer Vol. 25: 333 - 342 (1970)

- 67 Lent, V., Meyer, M.: Zur Treffsicherheit der rektalen Palpation bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms. DMW 103: 335 (1978)
- 68 Lindenberg, K.: Prostatakrebs-Diagnose und Therapie heute. Therap.Rundschau 35: 830 (1978)
- 69 May, P.: Das Malignom im urologischen Bereich. Monatskurse ärztl. Fortbildung, 24. Nr. 8 (1974)
- 70 Markovic, B.: Endemic nephritis and urinary tract cancer in Yugoslavia, Bulgaria and Rumania. J. Urol. (Baltimore): 107 (1972)
- 71 McGowan, D.G.: Radiation therapy in the management of localized ca of the prostate. Cancer 39: 98 - 103 (1977)
- 72 Mewis, F., Ramthor, W.: Zu einigen Fragen der Ätiologie der Blasen-tumoren. Zschr. Urol. Bd. 69: 563 - 572 (1976)
- 73 Miller, A.: Classification of bladder tumours. The Bristol Bladder Tumours Registry. Edinburgh, Livingstone 1975
- 74 Nagel, R.: Urol. Aspekte des fortgeschrittenen Blasenkarzinoms. Urologe A. 12: 45 - 49 (1973)
- 75 Niedobitek, Ch.: On the incidence of Malignant Tumours in Routine Autopsies. Z. Krebsforsch. 88: 157 - 184 (1977)
- 76 o'Boyle, P.J., Cooper, E.H.: Evaluation of immunologic reactivity in bladder cancer. Brit. J. Urol. 46: 303 (1974)
- 77 Orjasaeter, H., Fossa, S.D.: CEA in plasma of patients with carcinoma of the bladder/urethra. Cancer 42: 287 - 295 (1978)
- 78 Öllerich, M.: Diagn. Wert klin.chem. Untersuchungen. Med. Welt 29: 866 - 872 (1978)
- 79 Olsson, C.A., Rao, C.N.: Immunologic unreactivity in bladder cancer patients. J. Urol. 107: 607 (1972)
- 80 Olson, O.: Urographie in Kombination mit angiographischen Untersuchungen als Screeningmethode für Nierenerkrankungen. Radiologe 13: 276 (1973)
- 81 Owen, W.: Cancer of the prostate: A literature review. J. chron. Dis. 29: 89 (1976)

- 82 Pemsel, H.K.: Über die Wertigkeit der Röntgenzeichen raumfordernder Prozesse der Nieren im Urogramm. Urologe A 14: 80 (1975)
- 83 Pickel, A.: Die Bedeutung des Urincholesterins in der Diagnostik von Tumoren der Niere, ableitd. Harnwege und der Prostata. Diss. 1978
- 84 Poche, R. Hoffmann: Über die allgemeine Krebshäufigkeit und Altersverteilung einzelner Organkrebse von 1908 - 1964. Ergebn. allg. Path. path. Anat. 50: 26 (1968)
- 85 Price, J.M., Brown, R.: Studies on the etiology of carcinoma of the urinary bladder. Acta. Un. Int. Cancer 18: 684 (1962)
- 86 Rabes, H.: Nierentumoren durch Diäthylnitrosamin bei partiell hepatektomierten Ratten. Naturwiss. 58: 102 (1971)
- 87 Radomski, J.C.: Bladder cancer induction by aromatic amines. Science 167: 922 (1970)
- 88 Riggins, R.S., Kechum, A.S.: Effect of incisional biopsy on the development. J. Surg. Res. 5: 200 (1965)
- 89 Rothenburger, K.: Zur Diagnostik maligner Nierentumoren. Med. Klinik 71: 333 (1976)
- 90 Sadlowski, R.W.: Early stage prostatic cancer investigated by pelvic lymph node biopsy and bone marrow acid phosphatase. J. Urol. 119: 89 (1978)
- 91 Sanford, E.J.: Preliminary evaluation of urinary polyamine in the diagnosis of genitourary tract malignancy. J. Urol. 113: 218 (1975)
- 92 Sarma, K.P.: Tumours of the bladder. London: Butterworth Co 1969
- 93 Schewe, S., Feifel, G. Heldwein, W. Weinzierl, M.: Sensitivität des Haemoculttest bei kolorektalen Tumoren. DMW 104: 253 (1979)
- 94 Schmidt, J.D.: significance of total urinary lactic dehydrogenase activity in urinary tract disease. J. Urol. 96: 950 (1966)
- 95 Schröder, F.W.: Das Blasenkarzinom-Grenzen der Operabilität und Ursachen des Versagens der radikalen Zystektomie. Urologe A 14: 60 (1975)

- 96 Schubert, G.E.: Das Harnblasenkarzinom im Biopsiegut der vergangenen 50 Jahre. Urologe A 17: 361 (1978)
- 97 Schwartz, F.W.: Wie sinnvoll sind die gesetzlichen Krebsfrüherkennungsmaßnahmen. Internist 21: 460 (1980)
- 98 Schwartz, F.W.: Kolorektale Krebsfrüherkennung mittels nachweis von okkultem Blut im Stuhl. Dtsch. Ärzteblatt 18: 1223 (1979)
- 99 Schwartz, F.W.: Ergebnisse der gesetzlichen Früherkennung unter Effektivitätsgesichtspunkten. Aus: Med. Informatik und Statistik. Nr. 15: 62 (1979)
- 100 Segi, M.: Cancer and Mortality for selected sites in 24 countries. No 5 (1964 - 65): 122. Sendai. Japan. Dept. Pub. Health. Tohoku
- 101 Senda, H.: Studies on the beta-glucuronidase and DNA synthesis activities in the bladder tumours. Nagoya J. Med. 33: 203 (1971)
- 102 Shapiro, S.: Evaluation of periodic breast cancer screening with mammography: methodology and early observations. J. Am. Med. Ass. 195: 731 (1966)
- 103 Sigel, A.: Maskierte Nierentumoren. Urologe 4: 86 (1965)
- 104 Stadler, A.: Dissertation 1977
- 105 Taylor, J.S.: Cancer of the urinary tract and analgesic abuse. Med. J. Australia 1: 407 (1972)
- 106 Umiker, W.: Accuracy of cytologic diagnosis of cancer of the urinary tract. Acta cytol. (Phil.)8: 186 (1964)
- 107 Vay Liang, W. Go: CEA Clinical application. Cancer 37: 562 (1976)
- 108 Vecchio, T.J.: New England J. Med. 274: 1171 (1966)
- 109 Wallner, J.: Über die gaschromatische Bestimmung von freiem und Gesamtcholesterin im Urin bei Normalpersonen und Patienten mit nichtmalignen internen Erkrankungen. Diss. 1978
- 110 Ward, McQuaid: Carcinoma of the bladder and multiple unselected malignancy. Brit. J. Urol. 35: 169 (1963)
- 111 Werner, M.: Strategy for cost effective laboratory Testings. Human Pathology. Vol.417 (1973)

- 112 Wiggishof, C.C.: Urinary exfoliative cytology in the diagnosis of bladder tumours. Acta cytol. (Phil.) 16: 139 (1972)
- 113 William, R.E.: Diagnosis and assessment of bladder tumours. In: Biology and clinical management of bladder cancer. Cooper p. 255 Oxford. Blackwell Scientific Publications 1975
- 114 Wirtanan, G.W., Miller, R.C.: J. Urol. (Baltimore) 109: 58 (1973)
- 115 Wirtschaft und Statistik. Heft 2. 1978. Verlag Kohlhammer Mainz
- 116 Zollinger, H.U.: Niere und ableitende Harnwege. In: Spez. Path. Anat. Vol. III. Hrsg. Doerr, Springer 1966

Herrn Prof. Dr. H. J. Karl danke ich für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Dr. D. Jüngst für die gewährte Unterstützung, die maßgeblich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen hat.

Lebenslauf

Am 28. August 1954 wurde ich, Maria Margarete Osterholzer, als zweites Kind des Dipl. Ing. agr. Michael Osterholzer und seiner Ehefrau Lotte in Massing/Rott, Landkreis Rottal/Inn geboren.

Von September 1960 bis Juni 1965 besuchte ich die Volksschule in Massing und trat im September 1965 in das Neusprachliche Gymnasium Eggenfelden ein. Dort erwarb ich am 22. Juni 1974 das Zeugnis der Reife.

Seit Oktober 1974 studierte ich an der Ludwig-Maximilians-Universität München das Fach Medizin. Nach vier vorklinischen Semestern legte ich die Ärztliche Vorprüfung ab, am 4.11.1980 absolvierte ich die Ärztliche Prüfung.

Im Dezember 1980 erhielt ich die Approbation als Ärztin.

Mit der vorliegenden Arbeit beschäftigte ich mich seit November 1977.

